

**JODIDAUSSCHEIDUNG IM URIN UND
MONOJODTYROSINBELASTUNGSTEST BEI
STRUMAPATIENTEN ***

Johannes Priller

1973

* Mit Unterstützung der deutschen Forschungsgemeinschaft
(SFB 51)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DIREKTOR: PROFESSOR DR. MED. E. BUCHBORN

JODIDAUSSCHEIDUNG IM URIN UND MONOJODTYROSIN-
BELASTUNGSTEST BEI STRUMAPATIENTEN *

INAUGURAL - DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN
VERFASST UND EINER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN
VORGELEGT

von Johannes Priller

aus

Regensburg

1973

* Mit Unterstützung der deutschen Forschungsgemeinschaft
(SFB 51)



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. P.C.Scriba
Mitberichterstatter: Prof. Dr. E.Buchborn
Dekan: Prof. Dr.W.Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 3. Juli 1973

MEINEN ELTERN

Besonders herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor Dr.med.P.C.Scriba, der mir das Thema dieser Dissertation freundlicherweise überlassen hat, und bei Herrn Dr.med.K.Horn, der diese Arbeit mit wertvollen Rat-schlägen und Impulsen unermüdlich unterstützte.

Zu danken habe ich weiterhin Herrn Professor Dr.med.D. Knorr und Herrn Privatdozent Dr.med.O.Butenandt für die bereitwillige Unterstützung bei der Auswahl des Patientenkollektivs für den Monojodtyrosinbelastungstest sowie für ihre Hilfe und ihr Engagement bei der Durchführung der Untersuchung in der Universitäts-Kinderklinik;

Herrn Privatdozent Dr.med.H.G.Heinze und seinen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern für die Bestimmung der Radiojodspeicherungswerte und für die erfreuliche Zusammenarbeit;

Frl.S.Trimborn für die gewissenhafte technische Assistenz bei den Routinebestimmungen und Frl.F.Haag für die Hilfe bei der Anfertigung der Abbildungen.

I N H A L T

<u>Kapitel</u>		<u>Seite</u>
1.	Einleitung	1
1.1.	Geschichtliches zum Kropf	1
1.2.	Zur Ätiologie des endemischen Kropfes	1
1.3.	Zur Ätiologie des sporadischen Kropfes	2
1.4.	Zur Bedeutung der Schilddrüsenhormon- vorstufen in der Klinik	4
2.	Methoden zur säulenchromatographischen Trennung und Bestimmung von Jodid, Jod- tyrosinen und Jodthyroninen im Urin und im Serum	5
2.1.	Problematic	5
2.2.	Theorie der Säulenchromatographie	7
2.2.1.	Die Gelfiltration	7
2.2.2.	Ionenaustauschchromatographie	8
2.3.	Methodik	8
2.3.1.	Reagenzien	8
2.3.1.1.	Radioaktive Verbindungen	8
2.3.1.2.	Stabile Verbindungen	9
2.3.1.3.	Verwendete Gele und Austauscher	9
2.3.1.4.	Kontrollserum	10
2.3.2.	Verwendete Geräte	10
2.3.3.	Präparation der Säulen	11
2.3.4.	Herstellung und Auftragen des Inkubationsgemisches	12
2.3.5.	Sammeln von Proben	12
2.3.5.1.	Chromatoparttechnik	12
2.3.5.2.	Batchtechnik	12
2.3.6.	Nachweis der Substanzen	12
2.3.6.1.	Der radioaktive Nachweis	12
2.3.6.2.	Der chemische Nachweis	13
2.3.6.2.1.	Die automatisierte Mikrojodmethode	13

<u>Kapitel</u>	<u>Seite</u>
2.3.6.2.2. Der Autoanalyser ^R (Fa.Technikon), variiert nach HORN, SCRIBA	14
2.3.7. Untersuchungsmaterial	15
2.3.8. Überprüfung der Versuche	15
2.4. Ergebnisse	16
2.4.1. Trennung auf Dextrangelen	16
2.4.1.1. Abtrennung der Jodtyrosine und der Jodthyronine von den Serumproteinen	16
2.4.2. Trennung auf Bio-Gel P 2	20
2.4.3. Trennung auf Austauschern	23
2.4.3.1. Saure Kationenaustauscher	23
2.4.3.1.1. Die saure Sephadex SP C-25-Säule	23
2.4.3.1.2. Die saure AG 50 W x 4 minus 400 mesh-Säule	25
2.4.3.2. Alkalische Anionenaustauscher	27
2.4.3.2.1. Die basische DEAE-Sephadex A-25-Säule	27
2.4.4. Zusammenfassung und Diskussion	29
3. Die Bestimmung der Jodidausscheidung im 24-Stunden-Urin	32
3.1. Problematik	
3.2. Zur Diagnose der Schilddrüsenfunktion	33
3.2.1. Die klinische Beurteilung des Krankheitsbildes	33
3.2.2. Klinisch-chemische Untersuchungs- methoden	34
3.3. Durchführung	35
3.3.1. Auswahl und Einteilung des untersuchten Patientenkollektives	35
3.3.2. Ausschaltung der die Urinjodaus- scheidung beeinflussenden Faktoren	37
3.3.3. Sammeln des 24-Stunden-Urines	37
3.3.4. Ausschaltung von Sammelfehlern	37
3.3.5. Der Jodnachweis	38
3.4. Ergebnisse	39
3.4.1. Die Jodidausscheidung im 24-Stunden- Urin	39

<u>Kapitel</u>		<u>Seite</u>
3.4.2.	Die Kreatininausscheidung	39
3.4.3.	Die Auswertung der Radiojodspeicherungs- werte	40
3.5.	Zusammenfassung und Diskussion	44
4.	Der $M^{127}JT$ -Belastungstest	48
4.1.	Problematik	48
4.2.	Methodik	50
4.2.1.	Auswahl der Patienten	50
4.2.2.	Klinisch-chemische Untersuchungsmethoden	50
4.2.3.	Durchführung des $M^{127}JT$ -Belastungstests	51
4.2.4.	Auswertung	52
4.2.4.1.	Chromatographische Auftrennung der Urine und Seren	52
4.2.4.2.	Jodnachweis	52
4.2.4.3.	Rechnerische Ermittlung des prozentual dejodierten $M^{127}JT$	52
4.3.	Ergebnisse	54
4.3.1.	Anstieg der $M^{127}JT$ -Serumspiegel und der $M^{127}JT$ -Ausscheidung in Abhängigkeit von der verabreichten Menge	54
4.3.2.	Klinische Ergebnisse	60
4.4.	Zusammenfassung und Diskussion	67
5.	Zusammenfassung	69
6.	Literatur	71
7.	Lebenslauf	

LISTE DER ABKÜRZUNGEN

$T_3^{-127}J, T_3$	L-Trijodthyronin (stabiles Nuklid)
$T_3^{-125}J$	L-Trijodthyronin ^{125}Jod (instabiles Nuklid)
$T_4^{-127}J, T_4$	L-Tetraiodthyronin (stabiles Nuklid)
$T_4^{-125}J$	L-Tetraiodthyronin ^{125}Jod (instabiles Nuklid)
$M^{127}JT, MJT$	Monoiodtyrosin (stabiles Nuklid)
$M^{125}JT$	Monoiodtyrosin (instabiles Nuklid)
$D^{127}JT, DJT$	Dijodtyrosin (stabiles Nuklid)
$D^{125}JT$	Dijodtyrosin (instabiles Nuklid)
^{131}J	$^{131}Jodid$ (instabiles Nuklid)
$PB^{127}I$	Protein Bound $^{127}Iodine$
$PB^{131}I$	Protein Bound $^{131}Iodine$
PII	Plasma Inorganic Iodine
TRF	Thyreotropin Releasing Factor
TSH	Thyreidea stimulierendes Hormon
mCi, μCi	Milli-Curie, Mikro-Curie
$\mu g, ng$	Mikrogramm, Nanogramm
IPM	Impulse pro Minute
N	Normal
M	Molar
$\bar{x}$	Mittelwert
s	Standardabweichung
p	Vertrauenswahrscheinlichkeit
r	Korrelationskoeffizient

1. EINLEITUNG

1.1. GESCHICHTLICHES ZUM KROPF

Seit ungefähr 4500 Jahren beschäftigen sich Ärzte mit dem Kropf und dem damit zusammenhängenden Problemenkreis.

Lange Zeit tappten die Gelehrten im Dunkeln und wußten nicht so recht, was diese Variation des Körpers denn eigentlich sei. GALEN, der diese Geschwulst des Halses (ποφύσκιον) in "De voce" beschrieb, hielt sie für das Schmierorgan des Larynx. VESALIUS indes vermutete darin ein Receptaculum für Würmer. WHARTON, offensichtlich ein Kavalier, sah im Kropf eine Zierde des weiblichen, wohlgerundeten Halses.

Doch erst nach der Entdeckung des Elementes Jod 1813 durch COURTOIS war der Weg frei, die vielen Rätsel zu lösen und offene Fragen zu beantworten. Schon wenige Jahre später benutzen PROUST und COINDET dieses Element mit Erfolg zur Kropftherapie, CHATIN fand in der Mitte des 19. Jahrhunderts bei seinen ausgedehnten und systematischen Untersuchungen in den Kropfendemiegebieten (Gebiete, in denen mehr als 10 % der Bevölkerung einen Kropf haben) sehr jodarme Umweltsbedingungen. 1896 schließlich konnte E.BAUMANN die elementare Bedeutung des Jods für den Schilddrüsenhormonstoffwechsel beweisen (4,5,48,74,95).

1.2. ZUR ÄTIOLOGIE DES ENDEMISCHEN KROPFES

Diese Ergebnisse, die auch von anderen Autoren bestätigt wurden, ließen darauf schließen, daß der exogene Jodmangel ein wichtiger Faktor in der Ätiologie des endemischen Kropfes ist. Endgültig allerdings ist die Ätiologie der endemischen Struma nach wie vor nicht ge-

klärt: denn einerseits ist in jedem Endemiegebiet für Kröpfe nur ein Teil der Bevölkerung "Kropfträger", und zum anderen beobachtet man die endemische Struma durchaus auch in Gebieten mit ausreichender Jodversorgung (51,86,92), sodaß man sog. Manifestationsfaktoren als mitursächlich annimmt (2).

Ein Ziel unserer Untersuchungen war es daher, Einblick zu gewinnen in die Jodbilanz des Organismus im Endemiegebiet Oberbayern, in dem - nach älteren Untersuchungen - 10 - 20 % der Bevölkerung von diesem "Stammesmerkmal" befallen sind (64). Zu diesem Zweck wurde die Jodidausscheidung im Urin pro Tag, ein guter Parameter für die Jodidaufnahme des Körpers (91,94), untersucht.

1.3. ZUR ÄTIOLOGIE DES SPORADISCHEN KROPFES

Unabhängig vom endemischen Auftreten des Kropfes beobachtet man Fälle von familiärer Häufung von Strumen, meist kombiniert mit einer hypothyreoten Stoffwechselerlage und nicht selten zusätzlich verbunden mit Mißbildungen und Entwicklungsstörungen (22,40,53,59,81). Diese Erscheinungsform des Kropfes, die sporadische Struma, tritt nicht nur seltener auf, sie unterscheidet sich vom endemischen Kropf auch hinsichtlich ihrer Ätiologie. STANBURY konnte in London für fast alle sporadischen Strumen eine Jodfehlverwertung als Ursache finden (86). Man nimmt heute an, daß die Vererbung für die Manifestation von Defekten bei der Schilddrüsenhormonsynthese eine entscheidende Rolle spielt (37,54,62). Bisher sind folgende Arten von Dyshormonogenesen beschrieben worden:

1. Jodid - "Trapping" - Defekt (96)
2. Peroxydasemangel (72,87)

- 2.1. Genetisch bedingte Defektvariante der Peroxydase (57,58)
3. Jodtyrosylkupplungsdefekt (42)
4. Proteasemangel (67,71)
5. Dehalogenasemangel (49,56)
6. Pathologische Jodproteine im Serum (25,49,50)
7. Mangelnde periphere Ansprechbarkeit (68)

Weitere genetische Ursachen sporadischer Kröpfe sind möglicherweise:

8. X-chromosomal vererbte Erhöhung des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG) (82)
9. Eine Struma mit vorwiegender Bildung von Trijod-thyronin (Jodisationsdefekt ?) (70)
10. Die Produktion von desaminiertem Dijodtyrosin (DJT) (83).

Alle diese sporadisch zu einer Kropfbildung führenden Faktoren sind in Endemie- wie in Nichtendemie-Gebieten in etwa gleicher Häufigkeit vertreten (59,81).

Im Rahmen dieser Arbeit galt unser Interesse der Suche nach Patienten mit einem Dehalogenasemangel. Dieser Enzymdefekt kommt unter anderem beim sporadischen, kropfigen Kretinismus vor (46,49,56,61,87). Wenn nicht die Dejodase partiell oder total ausfällt, kann aus jodhaltigen Verbindungen folglich Jodid nicht oder nicht vollständig freigesetzt und von der Schilddrüse somit nicht reutilisiert werden. Es geht somit dem Organismus verloren und führt damit zu einem endogenen Jodmangel. McGIRR und E.KLEIN beschrieben zum Nachweis des Dejodasemangels einen Belastungstest mit radioaktivem $D^{125}JT$ bzw. $M^{125}JT$ (100 μCi) (55,71,88). Wir bemühten uns, einen

schnell und einfach auszuführenden Test, ohne Verwendung von radioaktiven Isotopen aufzubauen, da die Diagnose einer Dyshormonogenese meist im Kindesalter gestellt wird bzw. gestellt werden sollte.

1.4. ZUR BEDEUTUNG DER SCHILDDRÜSENHORMONVORSTUFEN IN DER KLINIK

Bei Schilddrüsenfunktionsuntersuchungen fällt immer wieder eine Differenz zwischen $PB^{127}J$ und dem Gesamtthyroxin im Serum auf (27). Außerdem konnte kürzlich die schon länger bestehende Hypothese experimentell bestätigt werden, daß sich nämlich der T_3/T_4 -Quotient in Abhängigkeit vom extrathyreoidalen Jodidangebot ändert (33,35,65,66); es liegt nahe, auch eine Verschiebung in der Relation MJT zu DJT anzunehmen. Schließlich ist es seit langem bekannt, daß bei bestimmten Krankheitsbildern wie Thyreotoxikose, Struma lymphomatosa, Struma maligna, die mit einer Fehlfunktion bzw. einer Zerstörung von Schilddrüsenengewebe einhergehen, die Ausschüttung von Schilddrüsenhormonvorstufen ins Blut zunimmt (59).

Aus all diesen Gründen wollten wir eine Methode finden, um die Schilddrüsenhormonvorstufen im Serum und/oder im Urin messen zu können.

2. METHODEN ZUR SÄULENCHROMATOGRAPHISCHEN TRENNUNG UND BESTIMMUNG VON JODID, TYROSINEN UND THYRONINEN IM URIN UND IM SERUM

2.1. PROBLEMATIK

Die Auftrennung der Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 bzw. ihrer Vorstufen MJT und DJT macht den Einsatz diffiziler chromatographischer Trennverfahren erforderlich; denn T_3 unterscheidet sich von T_4 ebenso wie MJT von DJT nur durch einen verschiedenen pK-Wert, im wesentlichen bedingt durch eine unterschiedliche Anzahl von Jodatomen um die phenolische Hydroxylgruppe (26) (Abb.1).

Zur Trennung der Thyronine und Tyrosine wurden verschiedene papier- und dünnschichtchromatographische Verfahren beschrieben. Die Schwierigkeiten bei diesen Methoden liegen bei quantitativem Arbeiten in den schwer standardisier- und reproduzierbaren Wiederfinderraten und in der Entstehung von Artefakten während der Chromatographie. Außerdem können die zu trennenden Substanzen nur in sehr kleinen Volumina aufgetragen werden (36,63,97). Wir suchten daher nach einem schonenden säulenchromatographischen Verfahren zur Trennung der Schilddrüsenhormone und ihrer Vorstufen. In Frage kamen hierbei die Dextran- und die Polyacrylamidgele, sowie Ionenaustauscher (38,39,43).

Kaliumjodid

Atomgewicht: 166,01

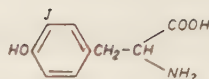
Jodidanteil: 76,4 %

3-Monojodtyrosin

Molekulargewicht: 307,1

Jodanteil: 41,2 %

pK-Wert: 8,2



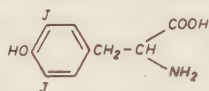
3-Monojodtyrosin
(MJT)

3,5 - Dijodtyrosin

Molekulargewicht: 433

Jodanteil: 58,62 %

pK-Wert: 6,36



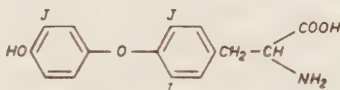
3,5-Dijodtyrosin
(DJT)

3,5,3' - Trijodthyronin

Molekulargewicht: 651

Jodanteil: 58,5 %

pK-Wert: 8,45



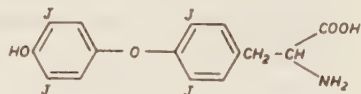
3,5,3' -Trijodthyronin
(T₃)

3,5,3',5' - Tetrajodthyronin = Thyroxin

Molekulargewicht: 776,9

Jodanteil: 65,35 %

pK-Wert: 6,73



3,5,3',5' -Tetrajodthyronin = Thyroxin
(T₄)

Abb.1: Molekulargewichte, pK-Werte der phenolischen Hydroxylgruppen und Strukturformeln der zu bestimmenden Substanzen

Die Formeln, die Molekulargewichte und der Jodanteil der Moleküle in Prozent wurden den GEIGY-Tabellen entnommen (19); die pK-Werte sind nach EDELHOCH angegeben (26).

2.2. THEORIE DER SÄULENCHROMATOGRAPHIE

2.2.1. DIE GELFILTRATION

Das Prinzip der Trennung beruht bei Gelen, die per definitionem aus zwei einander durchdringenden und cohärenten Phasen bestehen, darin, daß es für die gelösten Moleküle Bereiche gibt, die diese nur von einer bestimmten Molekulargröße abwärts durchdringen können. Jede Molekulargröße ist bei ihrer Diffusion an ein spezielles Volumen gebunden (18).

Dextrangele werden aus Rohrzucker hergestellt und in einem speziellen Verfahren zur Vergrößerung der reaktionsfähigen Grenzfläche granuliert. Diese Gele quellen durch den hohen Gehalt an Hydroxylgruppen in Wasser und sind außerdem sehr stabil gegenüber pH-Schwankungen. Der Gefahr durch Zerstörung durch Mikroorganismen begegneten wir meist dadurch, daß das Gel nur zu wenigen Versuchen verwendet wurde. Eine besondere Eigenschaft dieser Gele ist es, daß man hier neben Aufschluß nach dem Molekulargewicht auch Adsorptions- und Austauschvorgänge beobachtet, besonders bei der Chromatographie von Substanzen mit phenolischen Hydroxylgruppen.

Polyacrylamidgele sind als Kunststoffe gegen die Gefahr der Zerstörung durch Mikroorganismen gefeit. Diese Gele werden aus Acrylsäureamid hergestellt und ebenfalls in gekörnter Form in den Handel gebracht. Die nur verschwindend geringe Anzahl an reaktionsfähigen Carboxylgruppen bewirkt eine nahezu reine Auftrennung nach der Molekülgröße. Die relativ kurzen Quellungszeiten und vor allem die große Stabilität gegenüber Veränderungen des pH-Wertes machen die Arbeit mit diesen Gelen sehr angenehm (18,24).

2.2.2. IONENAUSTAUSCHCHROMATOGRAPHIE

Ionenaustauscher bestehen aus einer Matrix, die positiv oder negativ geladene Gruppen trägt (stabile Phase). Gemäß ihrem Ladungszustand, d.h. ihrer Dissoziationskonstante (pK-Wert), werden ionisierte Atome bzw. Moleküle mehr oder weniger stark auf der Säule retiniert; in Abhängigkeit von Temperatur, pH-Wert und Molarität des Lösungsmittels (mobile Phase) werden die aufgetragenen Substanzen getrennt.

Als Ionenaustauscher verwendeten wir Abkömmlinge des Sephadex G-25. Mit geeigneten Reaktionspartnern können in die Hydroxylgruppen des Sephadex G-25 ionische Gruppen eingeführt werden. So entsteht z.B. durch Substitution mit der Diäthylaminogruppe ein stark basischer Anionenaustauscher, das DEAE-Sephadex A-25, durch Substitution mit der Sulfoäthylgruppe erhält man den stark sauren Kationenaustauscher Sephadex SP C-25. Die totale Austauscherkapazität liegt hier bei 2 - 2,5 mval/g, beim DEAE-Sephadex A-25 bei 3 - 4 mval/g (20).

2.3. METHODIK

2.3.1. REAGENZIEN

2.3.1.1. RADIOAKTIVE VERBINDUNGEN

Liothyronine-¹²⁵I (3,5,3'-Triiodo-L-thyronine),
20-50 mCi/mg,

L-Thyroxine-¹²⁵I, 20-50 mCi/mg

3-Iodo-L-tyrosine-¹²⁵I, 0,1-2 mCi/mg und

3,4-Diiodo-L-tyrosine-¹²⁵I, 25-100 mCi/mg, in 50%iger (v/v), wässriger Propylenglykollösung wurde jeweils mit 0,05 M Natriumphosphatpuffer (NaPP), pH 7,4, ad 200 ml verdünnt.

Wässrige ¹³¹Jodidlösung wurde uns jeweils freundlicherweise von der Nuklearmedizinischen Abteilung, Institut für Klinik und Radiologie der Universität München, zur Verfügung gestellt.

Die Lösungen wurden in kleinen Portionen abgefüllt und bis zum Verbrauch im Kühlraum in kleinen Bleimantelfläßen bei +4°C aufbewahrt.

2.3.1.2. STABILE VERBINDUNGEN

Stabiles L-Trijodthyronin, L-Thyroxin, Monojodtyrosin und Dijodtyrosin (sämtlich Fa.FLUKA, Buchs, Schweiz) wurden zunächst in ca. 10 ml 0,1 N-Natronlauge gelöst und anschließend mit aqua bidest. bis zur Endkonzentration für die Eichkurven verdünnt. Die Standards für die Mikrojodbestimmung wurden nur in 1 N NaOH gelöst. Zur Lösung von Kaliumjodid und Kaliumjodat dagegen verwendeten wir nur aqua bidest.

2.3.1.3. VERWENDETE GELE UND AUSTAUSCHER

Dextrangele und Austauscher der Fa. Pharmacia Fine Chemicals, Uppsala, Schweden (in der BRD: Deutsche Pharmacia GmbH, 6 Frankfurt/Main 1):

Sephadex G-10

Sephadex G-15

Sephadex G-25 fine

Sephadex G-25 superfine

DEAE-Sephadex A-25 (Anionenaustauscher)

SP-Sephadex C-25 (Kationenaustauscher)

Polyacrylamidgele und Austauscher der Bio-Rad Laboratories, Richmond, California (USA) (in der BRD: Bio-Rad Laboratories, Gräfelfing bei München):

Bio-Gel P-2, 100-200 mesh (mesh = 16/Korngröße in mm)
AG 50 W x 4 minus 400 mesh (Kationenaustauscher)

2.3.1.4. KONTROLLSERUM

Das Kontrollserum ist ein gepooltes Humanserum, das bei -20°C tiefgefroren aufbewahrt wird.

2.3.2. VERWENDETE GERÄTE

Bei unseren Versuchen arbeiteten wir zusätzlich mit folgenden Geräten:

- Proportionierpumpe (Fa. Ismatec, Zürich, Schweiz, 13 bzw. 25 canal-micro-pump):
Die Förderleistung (ml/min) wird durch die Verwendung von Proportionierschläuchen verschiedenen Durchmessers variiert.
- Einengapparatur (35,75):
Hier können 15 Proben simultan im geschlossenen System unter rezirkulierendem Stickstoff eingeengt werden.
5 ml wässrige Lösung benötigen zur Einengung ad Null bei 80°C weniger als 30 min.
- pH-Meter (pH Digi 510, Wissenschaftlich-technische Werkstätten, Weilheim).
- Gerät zur simultanen, zeitgesteuerten Säulenchromatographie (Eigenbau) (34).
- Autoanalyser^R (Fa. Technikon, Frankfurt):
In diesem Gerät erfolgt bei +280°C im halbgeschlossenen System die saure Veraschung der eingebrachten Probe.
Jodid wird photometrisch mit der KOLTHOFF'schen Cer-Arsenit-Reaktion gemessen.
- Mikroiodmeßplatz (35,75):

Nach der Dejodierung mit verkupfertem Zinkstaub (s. 2.3.6.2.1.) wird Jodid bei konstanter Temperatur und Durchlaufzeit photometrisch, ebenfalls mit Hilfe der Cer-Arsenit-Reaktion, gemessen.

- Gamma-Guard (Fa. Tracerlab, Köln):

Dies ist ein 3-Kanal-Gamma-Zähler mit einem Bohrloch-kristall.

- Fraktionssammler (Linear II, Fa. Serva, Heidelberg).

2.3.3. PRÄPARATION DER SÄULEN

Wenn nicht anders beschrieben, verwendeten wir als Chromatographiesäulen Einmal-Plastikspritzen mit zentralem Nadelansatz (2 ml, 5 ml (Fa. Braun, Melsungen) und 10 ml (Fa. Tenno, bezogen über Fa. Sartorius, Göttingen)). Diese Säulen hatten folgende Abmessungen:

2 ml-Spritze: $h = 50 \text{ mm}$, $d = 9 \text{ mm}$

5 ml-Spritze: $h = 60 \text{ mm}$, $d = 12 \text{ mm}$

10 ml-Spritze: $h = 85 \text{ mm}$, $d = 14 \text{ mm}$

Für die Chromatographie bereiteten wir die Spritzen folgendermaßen vor:

Vor dem Auslauf der Säule lag ein ausgestanztes, in Wasser angefeuchtetes Filterpapier (Fa. Sartorius, Göttingen). Darüber wurde in einem Überstand von 1-2 ml des jeweiligen Lösungsmittels das gequollene und gut aufgeschlämmte Gel (Dextran- oder Acrylgel bzw. Austauscher) eingefüllt und die vollständige Sedimentation abgewartet. Die Oberfläche des Gelbettes wird mit einem 2. Filterpapier stabilisiert. Mit einem passenden Gummistopfen, der vorher mit einer Kanüle durchbohrt worden war, wurde die Säule verschlossen. Anschließend wurden zur Äquilibrierung der Säule 2-3 Säulenvolumina des jeweiligen Lösungsmittels durch das Gelbett gepumpt.

2.3.4. HERSTELLUNG UND AUFTRAGEN DES INKUBATIONSGEMISCHES

Wenn nicht anders beschrieben, wurde zu 0,5 ml Kontrollserum 0,2 ml radioaktive oder kalte Standardlösung gegeben. Die Inkubationszeit auf einem Schüttler betrug wenigstens 15 min. bei Zimmertemperatur, was zur Äquilibration der Bindungsverhältnisse vollkommen ausreicht (89). Anschließend wurde üblicherweise das Inkubationsgemisch mit Hilfe einer Proportionierpumpe kontinuierlich auf die Säule aufgetragen.

2.3.5. SAMMELN VON PROBEN

2.3.5.1. CHROMATOPARTTECHNIK

Dabei wird das Eluat durch Vorwahl der Zeit oder der Menge (ml) in gleiche Einheiten aufgeteilt und in Probenröhrchen aufgefangen.

2.3.5.2. BATCHTECHNIK

Der mit der Chromatoparttechnik lokalisierte Elutionsgipfel wird in einer einzigen Fraktion gesammelt.

2.3.6. NACHWEIS DER SUBSTANZEN

2.3.6.1. DER RADIOAKTIVE NACHWEIS

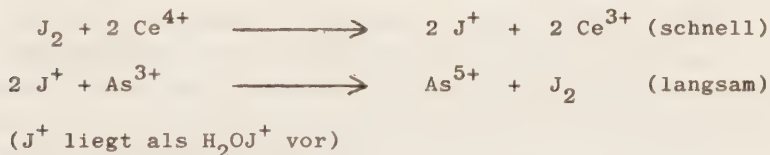
Das Zählen der radioaktiven Verbindungen erfolgte an einem automatischen Gamma-Meßplatz (Gamma-Guard). Durch Verwendung von gleichen Probenröhrchen hielten wir die Zählgeometrie konstant. Die Nullrate des Zählers wurde von den Ergebnissen subtrahiert. Die Zählzeitvorwahl wurde so gewählt, daß der statistische Zählfehler unter

1 % lag. Die optimale Einstellung dieses Gerätes wurde durch Eichisotope regelmäßig überprüft.

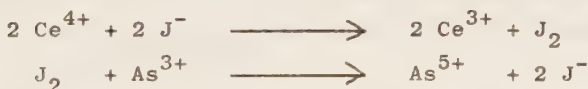
2.3.6.2. DER CHEMISCHE JODIDNACHWEIS

2.3.6.2.1. DIE AUTOMATISIERTE MIKROJODMETHODE (35,75)

Hierbei wird bei konstanter Heizbadtemperatur von 71°C und bei konstanter Zusammensetzung eines Gemisches aus 1 N Natronlauge, arseniger Säure, Säuregemisch und Cer-IV-Ammoniumsulfatlösung in einem Eppendorf-Photometer die Entfärbung des Cers durch Jodid bei 366 nm gemessen. Die Reaktionsgleichung verläuft - nach DEMAN (1964) - folgendermaßen (17):



während DUBRAVCIC (1955) früher folgendes Schema angab (70):



Die Entfärbung des gelben Cer (IV) zum farblosen Cer (III) ist abhängig von der Zusammensetzung des Säuregemisches, der Cerkonzentration, der Reaktionszeit, der Temperatur und der Jodidkonzentration.

Die Nachweisgrenze liegt bei 0,5 ng/ml (= 0,05 µg/100 ml). Bei dieser sensitiven Methode wird die zu bestimmende Substanz vor der eigentlichen Messung mit verkupferten Zinkstaub dejodiert. Zur Herstellung des verkupferten Zink-Staubes werden 12,5 ml einer 4 %igen Kupfersulfatlösung mit Zinkpulver versetzt und im Rotor sofort 5 Mi-

nuten geschüttelt. Danach wird die Suspension auf eine Fritte gegeben und gründlich mit aqua bidest. gewaschen. Zur Dejodierung der nachzuweisenden Substanz gibt man eine Spatelspitze vom Sediment zu jedem Eluat, das zur besseren Durchmischung anschließend etwa 10 min. langsam rotiert wird.

2.3.6.2.2. DER AUTOANALYZER^R (Fa. Technikon) (32)

Hier wird die eingebrachte Substanz im halboffenen System bei 280°C sauer verascht. Der Jodidnachweis erfolgt photometrisch wie bei der Mikrojodmethode durch Entfärbung des gelben Ce^{4+} zum farblosen Ce^{3+} (3). (Reaktionsgleichung s.o.)

Es gelang uns, nach Erhöhung der Temperatur von 52°C auf 57°C, sowie durch Verlängerung der Probenansaug- und Zwischenspülzeit auf je 90 sec., die Sensitivität dieser Methode auf das Doppelte des Routinebetriebes zu erhöhen (Abb.2). Die untere Nachweisgrenze lag bei 0,25 µg/100 ml. Die Probennahmezeit war so gewählt, daß die Entfärbung der Probe im Plateau abgelesen werden konnte.

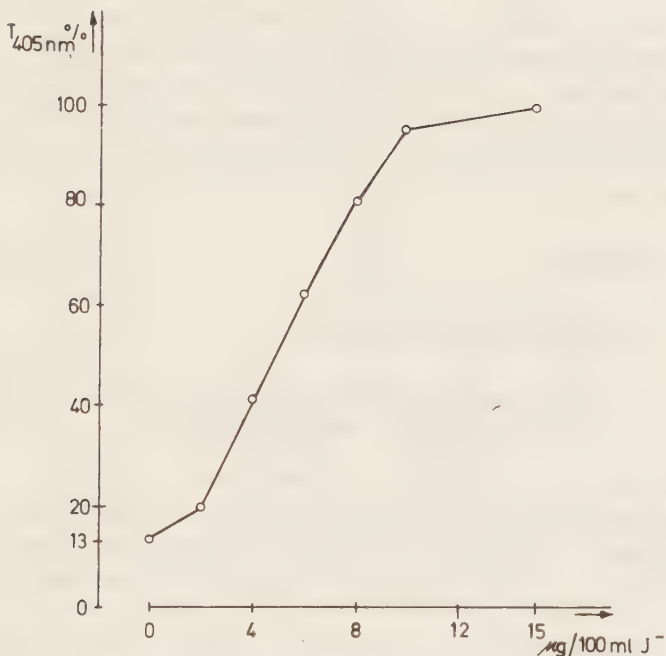


Abb.2: Eine typische Eichkurve mit Kaliumjodidstandards im Autoanalyzer

2.3.7. UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Serum oder Urin wurden entweder sofort verarbeitet oder bis zur Bestimmung bei -25°C über mehrere Wochen eingefroren aufbewahrt.

2.3.8. ÜBERPRÜFUNG DER VERSUCHE

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit unserer Versuche und zur Kontrolle der Richtigkeit der Methoden beschickten wir die Säulen mit Standardlösungen, in denen die

einzelnen Substanzen in bekannter Konzentration vorlagen, oder wir verwendeten radioaktive Substanzen, deren Auftragsmenge (in IPM) leicht durch Subtraktion der Restaktivität (IPM) von der Gesamtaktivität (IPM) erhalten wird. Außerdem führten wir grundsätzlich Doppelbestimmungen durch.

2.4. ERGEBNISSE

2.4.1. TRENNUNG AUF DEXTRANGELEN

2.4.1.1. ABTRENNUNG DER JODTYROSINE UND DER JOD- THYRONINE VON DEN SERUMPROTEINEN

Die getrennte Bestimmung von Jodaminosäuren, Jodthyroninen oder Jodid im Serum erfordert deren vorherige Freisetzung von der Proteinbindung (33,35,76,89). Dafür bieten sich zwei allgemein gebräuchliche Verfahren an:

- a) die Denaturierung der Eiweißbindungen im Sauren und
- b) im Alkalischen.

Der Versuch, auf einer mit 0,02 N Salzsäure angesäuerten Sephadex G-25-Säule die Schilddrüsenhormone von der Proteinbindung zu lösen, brachte keinen Erfolg.

Auf einer mit 0,02 N Natronlauge alkalisierten Sephadex G-25-fine-Säule werden die Tyrosine und die Thyronine quantitativ aus ihrer Proteinbindung freigesetzt. T_3 und T_4 aber werden bei alkalischem pH, wenig an das Gel adsorbiert, in einem breiten Peak sofort nach den Proteinen eluiert. Indem wir sofort nach dem Auftragen des Inkubationsgemisches mit Natriumphosphatpuffer (pH 7,4; 0,05 M) spülten und damit die Säule umpufferten, gelang es uns, die aus der Eiweißbindung freigesetzten Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 auf der Säule zurückzuhalten (Abb.3). Bei diesem Phänomen

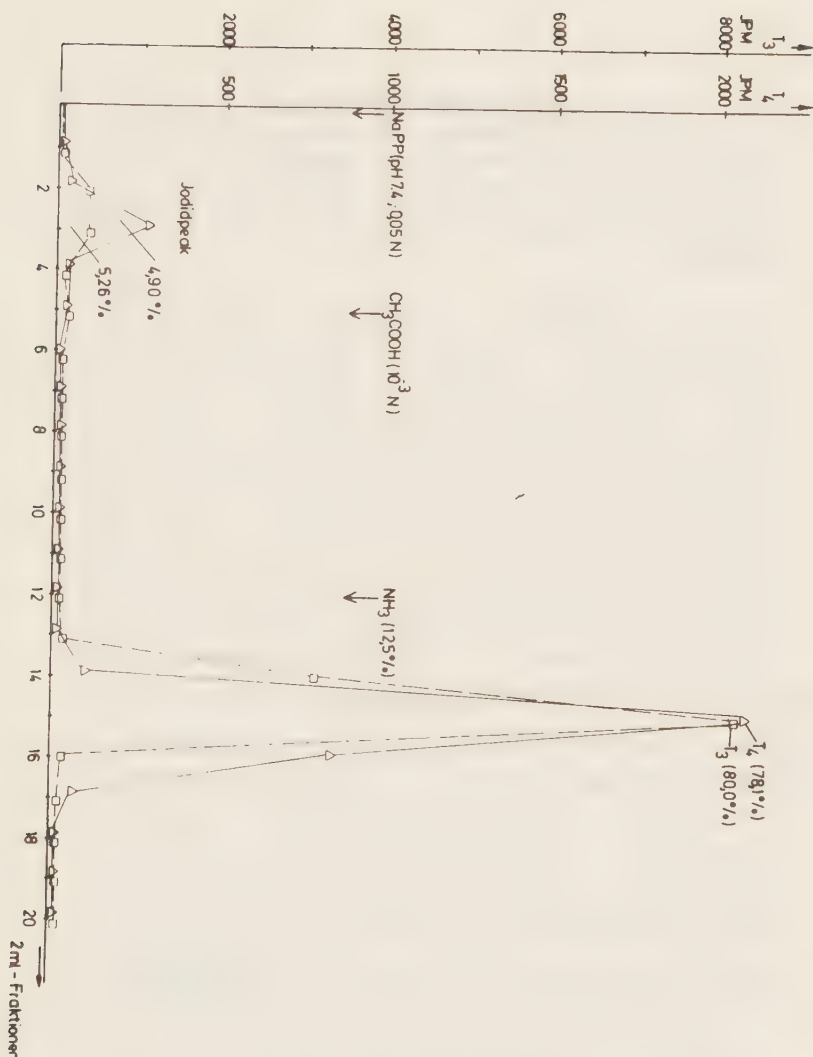


Abb.3: Dextrangelfiltration von T_3 - $^{125}J^*$ und T_4 - $^{125}J^*$
auf einer alkalischen Sephadex G-25 fine-Säule (1g)

Dargestellt ist das Elutionsdiagramm der Substanzen Jodid, T_3 - ^{125}J und T_4 - ^{125}J . Aufgetragen wurden

*Der Jodidpeak der radioaktiv markierten Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 setzt sich zusammen hauptsächlich aus Jodid (Tracerverunreinigung) und - in geringem Maße - den Zerfallsprodukten der beiden Chargen.

0,2 ml eines Inkubationsgemisches aus 0,1 ml T_3 - ^{125}J ($\square - \square$) bzw. T_4 - ^{125}J ($\Delta - \Delta$) und 0,2 ml Serum. Die Größe der einzelnen Peaks wird zusätzlich in Prozent der aufgetragenen Gesamtaktivität angegeben. Auf der Ordinate wird die Zahl der Impulse pro Minute in getrennten Maßstäben für T_3 - ^{125}J und T_4 - ^{125}J aufgetragen.

spielt die große Zahl der Hydroxylgruppen auf der einen Seite und die starke Polarität der Hormone auf der anderen die entscheidende Rolle. Jodid und die Proteine werden unter diesen Bedingungen in äußeren Volumen der Säule eluiert, MJT und DJT erscheinen, da sie kaum an das Gel adsorbiert werden, sofort hinter dem Proteinpeak (Abb.4). Die Tatsache, daß ein vergleichsweise so kleines Molekül wie das Jodid zusammen mit den großmolekularen Proteinen läuft, bringt GELOTTE mit den wenigen Carboxylgruppen des Gels in Zusammenhang, deren im Alkalischen negative Ladungen des Jodid vom inneren Volumen ausschließen (18).

Die auf der Säule verbleibenden Schilddrüsenhormone werden mit Ammoniak oder mit Humanserum eluiert. Wir verwendeten 12,5 %igen Ammoniak, da er sich als leicht und ohne Rückstände verdampfbare Flüssigkeit gut für den zur Mikrojodbestimmung notwendigen Einzelschritt eignete (Abb.3; Abb.4).

Um in dieses Eluat, falls es mit der Mikrojodmethode bestimmt werden soll, möglichst geringe Konzentrationen des dort störenden Natriumphosphates zu bekommen, wird 25 min. nach Versuchsbeginn (entsprechend ca. 10 ml) ein Zwischenspülschritt eingeschaltet. Sowohl 10^{-3} N CH_3COOH , als auch 10^{-4} N H_2SO_4 und aqua bidest. erwiesen sich dazu als brauchbar. Während des Versuches wird mit Hilfe eines Wasserbades die Temperatur

bei 25°C gehalten. Die Ausbeuten lagen bei all diesen Versuchen bei 85 - 90 % der Gesamtaktivität.

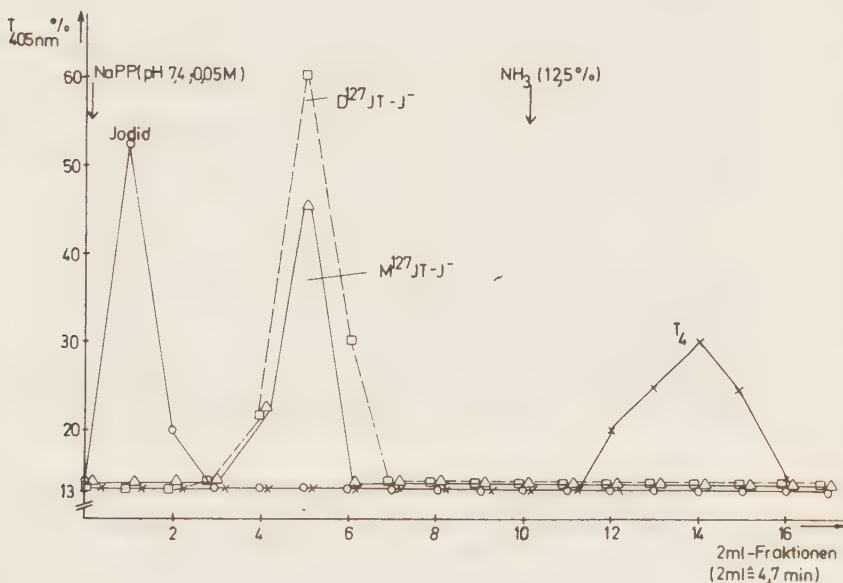


Abb.4: Elutionsdiagramm von Jodat, M¹²⁷JT, D¹²⁷JT und T₄-¹²⁷J auf einer alkalisierten Sephadex G 25 fine-Säule (1g)
Es wurden jeweils 0,4 µg der Substanzen Jodid (o—o), M¹²⁷JT (Δ—Δ), D¹²⁷JT (□—□) und T₄-¹²⁷J (x—x), gelöst in 1 ml aqua bidest., aufgetragen. Die Jodidkonzentration des in 2ml-Fraktionen eingeteilten Eluates wurde im Autoanalyser^R bei 405 nm gemessen.

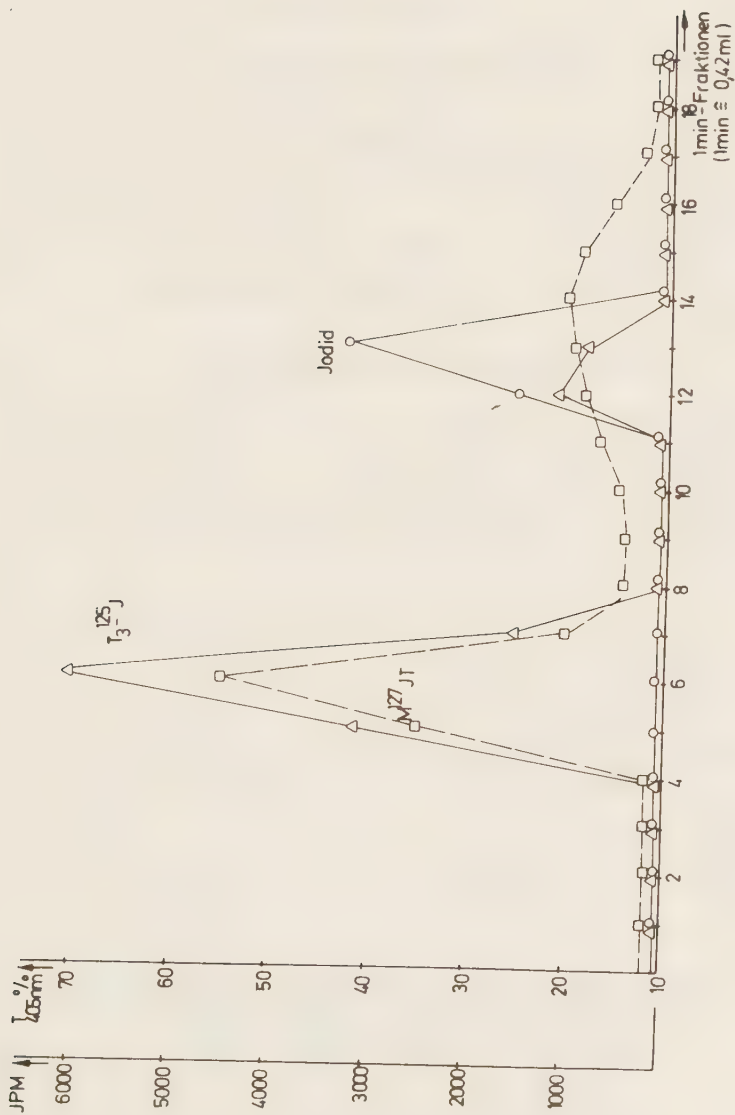
2.4.2. TRENNUNG AUF BIO-GEL P-2

Auf einer mit aqua bidest. äquilibrierten 2 g-Bio-Gel-P-2-Säule konnte die Jodidfraktion sauber von den vorneweglaufenden Proteinen abgetrennt werden. Von den Schilddrüsenhormonen läuft der größere, proteingebundene Teil in der Proteinfraktion, der kleinere, adsorbierte Teil wird stark verzögert in einem breiten Peak eluiert. Die Jodtyrosine allerdings konnten vom Jodidpeak nicht abgetrennt werden (Abb.5; Abb.6).

Der besondere Vorteil bei dieser Trennung, bei der wir bei einer Temperatur von 25°C eine Wiederfinderate von 95 % hatten, liegt darin, daß während des ganzen Versuchsablaufes nur aqua bidest. verwendet wird, sodaß wir die Eluate ohne in der Mikrojodbestimmung störende Substanzen einengen und messen konnten.

Abb.5: Elutionsdiagramm der Gelfiltration von Jodid, $M^{127}JT$, $D^{127}JT$ und $T_3^{-125}J$ auf BIO-Gel P.2 (2g)
Inkubiert wurden 0,2 ml $T_3^{-125}J$ (Δ — Δ) und ^{131}J odid (o—o) mit je 0,5 ml Serum, in gleicher Weise 0,4 μg $M^{127}JT$ ($\square$ — $\square$) mit je 1 ml Serum. Aufgetragen wurden 0,5 ml des Inkubationsgemisches. Für die radioaktiven Substanzen ^{131}J odid und $T_3^{-125}J$ gilt die linke, für die stabile Nuklide (MJT,DJT) die rechte Ordinate.

Anmerkung: Thyroxin (T_4) verhält sich identisch mit Trijodthyronin; DJT verhält sich wie $M^{127}JT$.



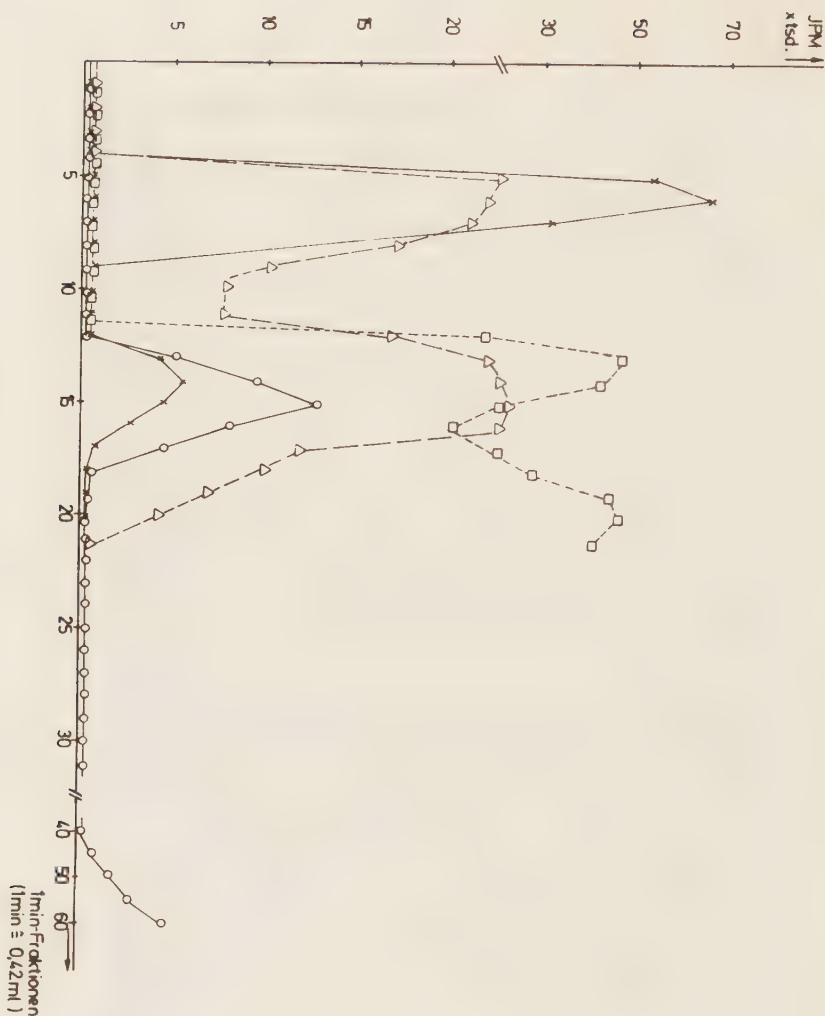


Abb.6: Verhalten von $M^{125}JT$ und $T_3^{-125}J$ auf BIO-Gel
P 2 mit und ohne Seruminkubation

Aufgetragen wurden 0,5 ml eines Inkubationsgemisches aus 0,5 ml $M^{125}JT$ (Δ --- Δ) bzw. $T_4^{-125}JT$ ($\times$ --- $\times$) und 0,5 ml Serum oder aber 0,5 ml $M^{125}JT$ ($\square$ ---- $\square$) bzw. $T_4^{-125}J$ (o --- o), gelöst in aqua bidest.

2.4.3. TRENNUNG AUF AUSTAUSCHERN

Aufgrund der Ladungseigenschaften von Jodid, den Tyrosinen und den Thyroninen (pK-Werte s. Abb.1) wurde eine Trennung dieser Substanzen auf den sauren Kationenaustauschern Sephadex SP C-25, einem Abkömmling des Sephadex G-25 fine und AG 50 W x 4 minus 400 mesh (s. 2.4.3.2.) versucht.

2.4.3.1. SAURE KATIONENAUSTAUSCHER

2.4.3.1.1. DIE SAURE SEPHADEX SP C-25-SÄULE

Auf einer mit 0,1 N HCl äquilibrierten 5 ml Sephadex SP C-25-Säule (0,8g) wurden die Jodtyrosine und die Jodthyronine quantitativ aus ihrer Proteinbindung freigesetzt und auf der Säule retiniert (Abb.7). Im Anschluß daran wird mit 0,1 N HCl gespült.

Unter diesen Versuchsbedingungen, also bei pH 1 und einer Temperatur von 25°C erscheinen die denaturierten Proteine als Makromoleküle sowie Jodid als Anion im äußeren Volumen der Säule. MJT und DJT werden genauso wie das freie T₃ und T₄ auf dem sauren Kationenaustauscher retiniert, da sie bei pH 1 sämtlich in kationischer Form vorliegen.

Erst im Alkalischen beginnen die Substanzen zu wandern. MJT, DJT und evtl. T₃ und T₄ wurden mit Ammoniak (12,5 % (v/v); pH 12) in einem Peak eluiert und ad Null eingengt (s.2.3.2.). Die Ausbeuten betrugen durchwegs 85 - 90 %.

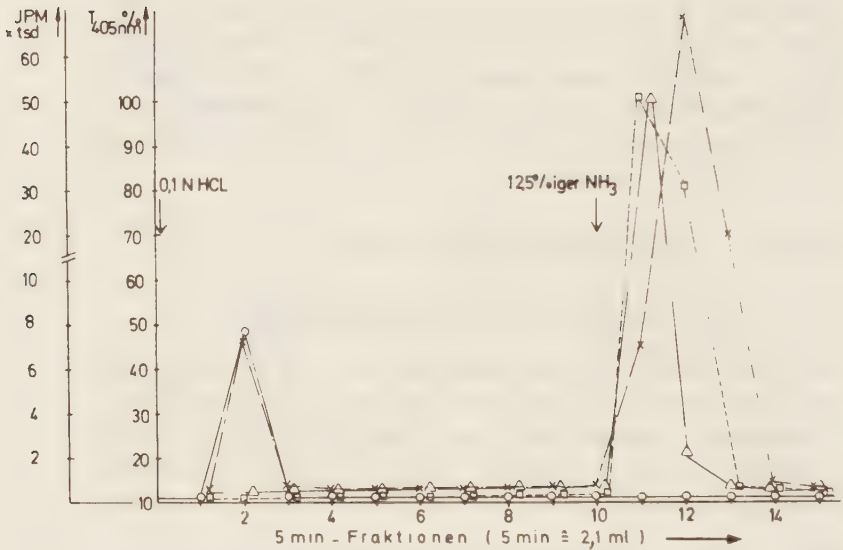


Abb.7: Das Verhalten von Jodid, $M^{127}JT$, $D^{127}JT$ und $T_4-^{125}J$ auf einer sauren Sephadex SP C-25-Säule (0,8g)
 0,4 μg der Substanzen Jodid ($\circ \longrightarrow \circ$), $M^{127}JT$ ($\Delta \longrightarrow \Delta$), $D^{127}JT$ ($\square \longrightarrow \square$) wurden, gelöst in 1 ml aqua bidest., ohne vorherige Inkubation mit Serum, 0,5 ml $T_4-^{125}J$ ($\times \longrightarrow \times$) dagegen nach Inkubation mit Humanserum auf die saure Säule aufgetragen.
 Gespült wird mit 0,1 N HCl, eluiert mit 12,5 %igem Ammoniak. Die Höhe der Peaks wird für die "kalten" Standards durch die Extinktion in Prozent bei 405 nm bestimmt (rechte Ordinate), für das radioaktive $T_4-^{125}J$ gilt die linke Ordinate (IPM).

2.4.3.1.2. DIE SAURE AG 50 W x 4 MINUS 400 MESH-SÄULE

Auf diesem technisch sehr einfach zu handhabenden Kationenaustauscher verhielten sich die Schilddrüsenhormone, deren Vorstufen, die Proteine und das Jodid wie auf der Sephadex SP C-25-Säule (33,75). Auf der Suche nach einem möglichst schnell und einfach durchzuführenden Chromatographieverfahren für unseren $M^{127}JT$ -Belastungstest (4.2.4.1.) interessierte uns das Verhalten der Schilddrüsenhormonvorstufen auf diesem Austauscher.

Wie auf Grund der pK-Werte erwartet, werden - völlig analog dem Sephadex SP C-25 - nicht nur T_3 und T_4 , sondern genauso MJT und DJT im Säuren auf der mit 0,1 N HCl äquilibrierten AG 50 W x 4 - 5 ml - Säule retiniert. Nach Beendigung des Ansaugvorganges wird mit 1 M KCl gespült und nach 30 min. mit 0,05 N KOH (pH 12) eluiert. Bei einer Temperatur von 25°C betragen die Ausbeuten 80 - 90 % (Abb.8).

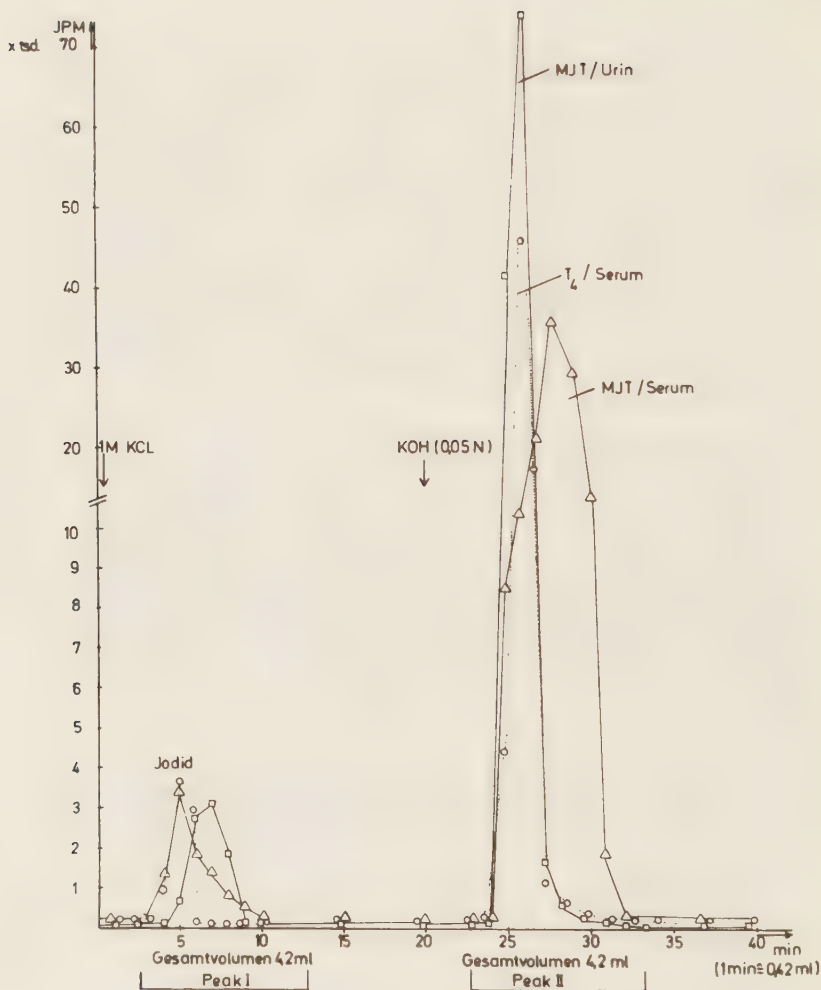


Abb.8: Elutionsdiagramm von Jodid, $M^{125}JT$ und $T_4^{-125}J$ auf AG 50 W x 4 minus 400 mesh

Inkubiert wurden 0,2 ml $M^{125}JT$ mit 1,2 ml Serum ($\Delta-\Delta$) und 0,2 ml $M^{125}JT$ mit 1,2 ml Urin ($\square-\square$), sowie 0,2 ml $T_4^{-125}J$ mit 1,2 ml Serum (o.....o). Dargestellt wird das Elutionsprofil bei Spülen mit 1 M KCl und Elution mit 0,05 N KOH. Zugleich werden die Sammelzeiten der Batchtechnik angegeben (s. 2.3.5.2.).

2.4.3.2. ALKALISCHE ANIONENAUSTAUSCHER

2.4.3.2.1. DIE BASISCHE DEAE-SEPHADEX A-25-SÄULE

Um die Schilddrüsenhormonvorstufen MJT und DJT im Urin und/oder im Serum trennen zu können, erwies sich der Anionenaustauscher DEAE-Sephadex A-25 als sehr brauchbar.

Auf der mit Natriumacetatlösung (0,5 M; pH 7,88) äquilibrierten 1 g-Säule (Gelbetthöhe 15 cm; Durchmesser 0,8 cm) verhalten sich MJT und DJT gemäß ihren pK_{OH} -Werten: bei einem pH von 7,88 liegt das Molekül des MJT als Zwitterion vor und kann sich so auf der Säule bewegen. Erst wenn das pH nach Anlegen eines Gradienten mit 10 %iger Essigsäure unter 6,36 sinkt, wandelt sich das DJT-Molekül von der Zwitterionform in die anionische Form um und wird eluiert (Abb.9).

Jodid, T_3 und T_4 erscheinen nicht im Eluat, da das Jodid erst bei sehr niedrigem pH wandert und andererseits unspezifische Adsorptionskräfte die Schilddrüsenhormone auf der Säule festhalten (DEAE-Sephadex A-25 ist ein "Abkömmling" des Sephadex G-25). Bei dieser Trennung (Tal zwischen MJT und DJT 20 ml !) fanden wir bei einer Temperatur von 25°C 90 % der eingesetzten Substanz wieder.

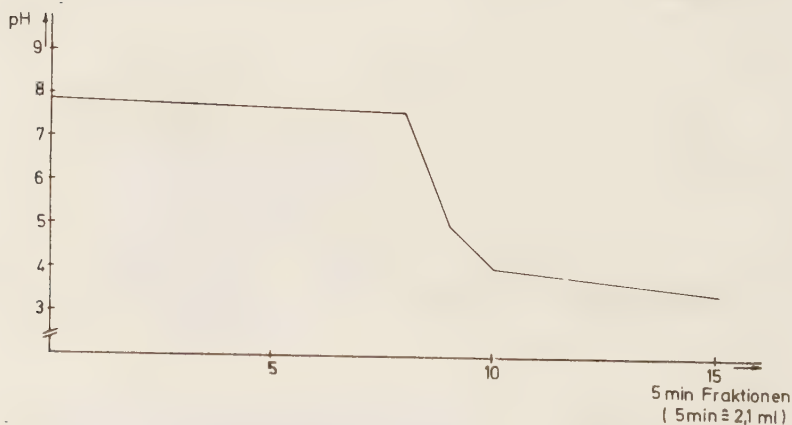
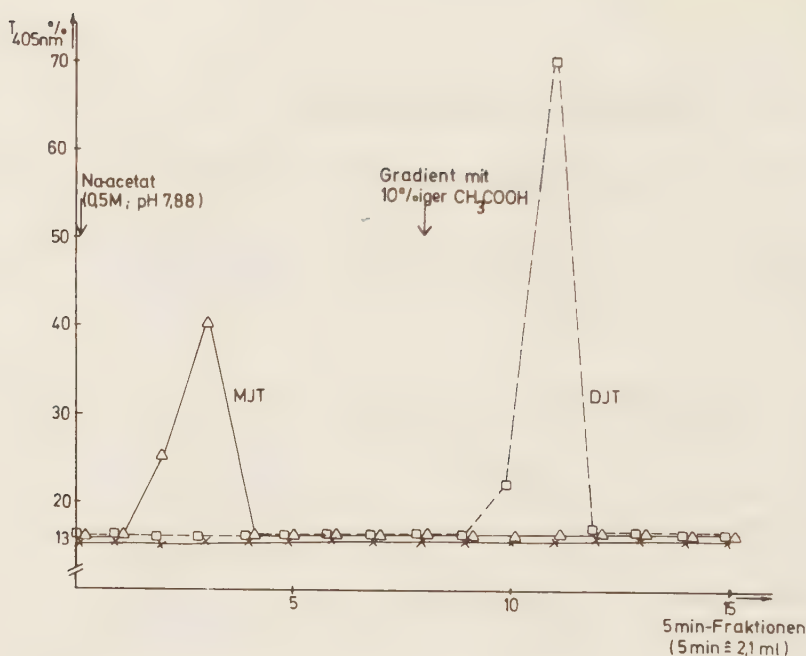


Abb.9: Die Trennung der Schilddrüsenhormonvorstufen auf DEAE-Sephadex A-25

Dargestellt ist die Trennung der Schilddrüsenhormonvorstufen M^{127}JT ($\triangle$ — $\triangle$) und D^{127}JT ($\square$ — $\square$) (ohne vorherige Inkubation mit Serum). Die Substanzen Jodid, T_3 - ^{127}J (alle durch $\times$ — $\times$)

dargestellt) werden nicht eluiert.
Aufgetragen werden 0,4 µg von jeder Substanz,
gelöst in 1 ml aqua bidest.
Abszisse: Zeitablauf, eingeteilt in 5-Minuten-
Fraktionen
Ordinate: Extinktion in Prozent bei 405 nm
(linke Ordinate)
Zugleich wird der Verlauf eines pH-
Gradienten dargestellt.

2.4.4. ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION

Mit den beschriebenen säulenchromatographischen Verfahren ist eine Trennung der Substanzen Jodid, MJT, DJT und der Thyronine T_3 und T_4 voneinander und von den Proteinen möglich.

Zur Jodidabtrennung zeigte sich die saure Sephadex SP C-25-Säule (Kationenaustauscher) am besten geeignet; die Tyrosine MJT und DJT sowie die Thyronine T_3 und T_4 werden auf der Säule retiniert, während Jodid mit den Proteinen im äußeren Volumen der Säule eluiert werden (s. 2.4.3.1.1.). Jodid läßt sich von den Proteinen anschließend auf einer BIO-Gel P-2-Säule sehr gut abtrennen (s. 2.4.2.).

Zur Bestimmung der Jodtyrosine MJT und DJT einzeln oder als Gesamtfraktion werden in einem ersten Schritt die Thyronine T_3 und T_4 auf einer alkalischen Sephadex G-25 fine-Säule abgetrennt (s. 2.4.1.1.). Der zweite Schritt erfolgt auf einer sauren Sephadex SP C-25-Säule: Die Tyrosine werden adsorbiert, nach Abtrennung der Protein-Jodidfraktion in einem Peak mit Ammoniak eluiert.

Zur getrennten Bestimmung von MJT und DJT kann dieses Eluat - nach Verdampfen des Ammoniaks - auf die basische DEAE-Sephadex A-25-Säule aufgetragen werden. Bei pH-Werten unter 8,2 wird MJT, bei pH-Werten unter

6,36 DJT eluiert (s. 2.4.3.2.1.).

Zur Gesamtthyroninbestimmung ist nur eine Säule notwendig: auf einer alkalisierten Sephadex G-25 fine-Säule werden die Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 aus der Protein-Hormon-Bindung freigesetzt und an das Gel adsorbiert. Nach Elution mit Ammoniak (oder Serum) können sie gemessen werden. Der Gesamtthyroninspiegel im Serum läßt sich heute allerdings mit einfacheren und reproduzierbareren Methoden bestimmen ($PB^{127}I$; Kompetitive Protein-Bindungsmethode). Über Ergebnisse mit demselben säulenchromatographischen Verfahren zur getrennten T_3 - und T_4 -Bestimmung im Serum wurde bereits berichtet (33,35,75).

Schwierigkeiten, die nach wie vor nicht ganz behoben sind, bereitete uns die Methode des hochempfindlichen Jodidnachweises:

Die Mikrojodmethode nämlich, die als einzige uns zur Verfügung stehende Jodidnachweismethode so empfindlich war, daß sie die äußerst niedrigen Serumkonzentrationen messen konnte, stellte uns vor das Problem, daß wir die zu messenden Proben ohne jede "Verunreinigung" in Form von weiteren An- und/oder Kationen (aus Pufferlösungen !), nur in 1 N NaOH gelöst, in die Reaktion einbringen mußten. Technisch einwandfrei gelang uns das mit der Gesamtthyroninbestimmung (s.2.4.1.1.) und der Gesamttyrosinbestimmung (s.2.4.3.1.1. und 2.4.3.1.2.), wobei in beiden Fällen mit leicht verdampfbarem Ammoniak eluiert werden konnte.

Auf der DEAE-Sephadex A-25-Säule, bei der ein Na-Acetat/Essigsäuregemisch als Laufmittel eingesetzt wurde, wie auf der BIO-Gel P-2-Säule, auf der sich die Jodtyrosine mit dem Jodid überlagern, konnten bisher keine Messun-

gen unter $0,02 \mu\text{g/ml}$ (Autoanalyser !) durchgeführt werden. Die im Serum erwarteten Konzentrationen von Jodid bzw. MJT und DJT liegen aber wenigstens 10 - 20 mal niedriger.

Nach einer exogen verabreichten Menge von MJT, DJT oder Jodid ist aber eine Bestimmung dieser Substanz im Serum und/oder im Urin gut möglich. Dies ist wichtig für die Entwicklung eines MJT-Belastungstestes ohne Verwendung von Isotopen zur Suche von Dys hormonogenesen (Dehalogenasemangel) (s. 4.2.4.1.).

Vergleicht man diese Ergebnisse mit anderen zur Zeit üblichen Schilddrüsenhormon- und Schilddrüsenhormonvorstufen-Chromatographieverfahren, so läßt sich folgendes feststellen:

Zur Bestimmung des anorganischen Plasmajodidspiegels benutzt man bisher Methoden, die 1. mit großen Fehlerquoten behaftet sind und 2. den Patienten mit radioaktiven Substanzen belasten (94).

B.E.SCHREIBER und Mitarbeiter haben kürzlich ein Isolierverfahren für Schilddrüsenhormone und deren Vorstufen beschrieben (76). Es gelang ihnen, Gesamtthyronine und Gesamttyrosine im Serum zu messen. Klinische Ergebnisse liegen nicht vor.

3. DIE BESTIMMUNG DER JODIDAUSSCHIEDUNG IM 24-STUNDEN-URIN

3.1. PROBLEMATIK

Bei der Entstehung der endemischen, nicht toxischen Struma spielt der exogene Jodmangel, der sich unter anderem in einem niedrigen anorganischen Plasmajodidspiegel (PII-Wert = Plasma inorganic iodine) äußert, eine entsprechende Rolle (45,1). Auf weitere interessante Eigenheiten des Struma im Jodmangelgebiet ist gerade in den letzten Jahren hingewiesen worden:

So beobachtet man in Oberbayern sowohl bei Schilddrüsengesunden, als auch in noch höherem Maße bei Kropfträgern gegenüber Gebieten mit ausreichender Jodversorgung erhöhte Radiojod-Speicherungswerte, sowie einen beschleunigten Radiojodumsatz (30,31,79).

Auf Grund der getrennten Messung von Serum- T_3 - und Serum- T_4 -Spiegel wissen wir, daß in Endemiegebieten eine relative T_3 -Mehrsekretion des Schilddrüsengewebes besteht: Bei vermindertem Jodidangebot an die Schilddrüse ist der T_3/T_4 -Quotient erhöht (66,75).

Im Gegensatz zu anderen Nationen (Schweiz, Österreich, USA) gibt es in der Bundesrepublik immer noch keine gesetzliche Jodprophylaxe, was sicher mit dazu beiträgt, daß u.a. im Raum München Kröpfe nach wie vor sehr häufig zu beobachten sind. Diese Umstände machten es interessant und notwendig, etwaige Veränderungen im Jodstoffwechsel zu objektivieren, zumal die letzten Untersuchungen darüber in diesem geographischen Raum schon einige Zeit zurückliegen (64). Die Untersuchung soll gleichzeitig als Ergänzung zu schon vorhandenen Arbeiten über dieses Thema verstanden werden,

die von verschiedenen Autoren in Endemie- und anderen Gebieten gemacht wurden (15,23,59,60,69,73,91).

Es ist natürlich kaum möglich, die Jodidzufuhr direkt zu messen. Aber da das anorganische Jod im Plasma (PII) direkt von dieser abhängig ist, und andererseits die Jodidausscheidung im Urin in den meisten Fällen gut mit dem PII korreliert (69,94), ist es möglich, mit der Messung der Jodidausscheidung eine Aussage über die Jodaufnahme des Organismus zu machen.

Außerdem haben wir untersucht, inwieweit die gemessene Jodidausscheidung mit anderen Parametern (Radiojodspeicherungswerte, Index der freien Schilddrüsenhormone) korreliert.

3.2. ZUR DIAGNOSE DER SCHILDDRÜSENFUNKTION

3.2.1. DIE KLINISCHE BEURTEILUNG DES KRANKHEITSBILDES

Bei der klinischen Beurteilung des Schilddrüsenfunktionszustandes der Patienten gingen wir im wesentlichen nach dem von CROOKS (14) und BILLEWICS (9) erstellten "Diagnostischen Index" vor, einer Sammlung von Symptomen mit ihrer diagnostischen Wertigkeit, getrennt aufgestellt für Über- und Unterfunktion der Schilddrüse.

Außerdem wurden die vorhandenen Strumen nach dem von der WHO vorgeschlagenen System eingeteilt:

O = nicht tastbar

I = tastbar, bei normaler Kopfhaltung nicht sichtbar

II = Kropf sichtbar

III = sehr großer Kropf.

Schließlich hielten wir bei jedem Patienten Gewicht,

Größe und Alter und ebenso jede augenblicklich laufende Therapie bzw. alle z.Z. eingenommenen Medikamente im Untersuchungsbogen fest (Abb.10).

3.2.2. KLINISCH-CHEMISCHE UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Bei jedem Patienten wurden folgende Untersuchungen durchgeführt, damit wir so den Jodstoffwechsel einer Schilddrüse genauer erfassen und die Diagnose sichern konnten:

1. PB¹²⁷I: Der Normalbereich für diesen Test, der den Hormonjodgehalt des Blutes widerspiegelt, liegt zwischen 3,1 µg und 6,8 µg/100 ml. Mit dieser Methode können vor allem Schilddrüsenüberfunktionen sehr gut abgegrenzt werden, während Patienten mit Hypothyreosen in ca. einem Viertel der Fälle in den unteren Normalbereich fallen (32).
2. T₃-IN VITRO-TEST: Hier wird nicht die tatsächliche Konzentration an freiem T₃ im Serum gemessen, sondern der sogenannte freie, dextrangelgebundene Anteil von dem dem Serum zugesetzten, radioaktivem T₃-¹²⁵J (Störfaktoren s. Literatur) (34,77,78,80).
3. INDEX DER FREIEN SCHILDDRÜSENHORMONE: Durch Multiplikation von PB¹²⁷I und T₃- in vitro- Test läßt sich der Index errechnen, der in den meisten Fällen eine Aussage erlaubt über den absolut freien und damit direkt wirksamen Schilddrüsenhormonspiegel.
Normbereich: 1,33 - 2,5; $I = \frac{PB^{127}I \times T_3}{100}$
4. DER RADIOJODSPEICHERUNGSTEST: Aus Speicherungshöhe und Speicherkurvenverlauf lassen sich mit guter Treffsicherheit Aussagen über den Hormonumsatz bzw. über die Jodavidität des Schilddrüsen Gewebes machen (59).

5. PB¹³¹I: Als Zeichen einer evtl. beschleunigten Hormonphase würde das PB ¹³¹I über 0,3 % der verabreichten Aktivität pro Liter Serum ansteigen (59).

3.3. DURCHFÜHRUNG

3.3.1. AUSWAHL UND EINTEILUNG DES UNTERSUCHTEN PATIENTENKOLLEKTIVES

Die Patienten kamen durchwegs ambulant in die Strahlenabteilung des nuklearmedizinischen Institutes zum Radiojodtest (untersuchte Parameter s. Abb.10).

Aufgrund der klinischen Symptomatik und der oben angeführten Begleituntersuchungen konnte in allen Fällen eine sichere Diagnose gestellt werden. Wir unterschieden folgende Gruppen in unserem Patientenkollektiv:

	<u>Zahl der Fälle</u>
1. Schilddrüsengesunde Patienten	12
2. Blande Struma diffusa	63
3. Blande Struma nodosa	12
4. Rezidivierende Struma diffusa	18
5. Rezidivierende Struma nodosa	4
6. Zustand nach Strumaresektion, jetzt euthyreot	8
7. Zustand nach thyreostatischer oder Radiojodtherapie wegen eines toxi- schen Adenoms oder einer Hyper- thyreose (jetzt euthyreot)	8
8. Hyperthyreote Struma diffusa	7
9. Endokrine Ophthalmopathie	3
10. Patienten, die wegen einer Struma maligna strumektomiert und/oder ¹³¹ Jod-therapiert wurden (Strumekto- mierte)	6

WOHNORT

GEWICHT

KÖRPERGRÖÖE

GESCHLECHT
MÄNNL. WEIBL.

GEB.-DATUM

NAME

NICHT VOM PATIENTEN AUSZUFÜLLEN !

Datum:

Laufnummer:

Radiojodspeicherungstest:

Dauer:	h	h	h	h	h	h
Höhe %:						

PB¹³¹I:

Struma diffusa WHO
nodosa

WHO-Einteilung: O = nicht tastbar
I = tastbar, bei normaler Kopfhaltung nicht sichtbar
II = Kropf sichtbar
III = sehr großer Kropf

Medikamente:

Schilddrüsenhormone: nein

ja: a) welche:

b) von wann bis wann

Andere Medikamente: (Antioivulantien !!)

Zur Anamnese: Strumaresektion: nein ja wann
Radiojodtherapie: nein ja wann
Externe Bestrahlung: nein ja Dosis

Bemerkungen:

PB¹²⁷I: $\mu\text{g} \%$ Datum:
"freies" T₃: % Datum:
Urinvolumen: l
Urinjod: $\mu\text{g} / 24^{\text{h}}$
Urinkreatinin: $\text{mg} / 24^{\text{h}}$

DIAGNOSE:

Bemerkungen:

Abb.10: Die zur klinischen Beurteilung der Patienten
erfaßten Parameter
Erklärung s. Text

3.3.2. AUSSCHALTUNG DER DIE URINJODAUSSCHEIDUNG BEEINFLUSSENDE FAKTOREN

Es wurde peinlich darauf geachtet, daß die Einflüsse ausgeschaltet waren, die die Jodidausscheidung im Urin in irgendeiner Richtung verändern können:

Eine Schilddrüsenhormonsubstitution mußte wenigstens seit 4 Wochen abgesetzt sein, ein Suppressions- oder TSH-Stimulationstest mindestens ebenso lange zurückliegen.

Bei einer Kontamination mit jodhaltigen Kontrastmitteln oder Medikamenten vor weniger als 6 Monaten wurden die entsprechenden Patienten nicht in das Kollektiv aufgenommen (Kontrolle durch das $PB^{127}I$). Rein anamnestisch suchten wir auch Patienten mit einem nephrotischen Syndrom auszuschließen.

Die beim Radiojodtest selbst applizierte Tracerjodmenge liegt im Höchstfalle bei 1 mCi entsprechend 0,008 µg Jod und kann die Jodidausscheidung im Urin daher nicht beeinflussen.

3.3.3. SAMMELN DES 24-STUNDEN-URINS

Die Patienten konnten während des Radiojodtestes je 2 Mal den 24-Stunden-Urin in üblicher Weise sammeln. Für die Dauer des Urinsammelns bestanden keine diätischen Vorschriften.

3.3.4. AUSSCHALTUNG VON SAMMELFEHLERN

Das Kreatinin im Harn ist endogenen Ursprungs. Seine Ausscheidung ist eine Funktion der intakten Muskelmasse und damit unabhängig von der Ernährungsweise (84). Das Gesamtkreatinin pro 24 Stunden im Urin, das wir in jeder Urinportion bestimmten (52), ist daher gut geeignet, Sammelfehler zu erkennen. Bei unseren Untersuchun-

gen blieben Ergebnisse der Urinjodausscheidung entweder bei nicht plausiblen Diskrepanzen zwischen aufeinanderfolgenden Tagen oder bei Kreatininwerten unter $700 \mu\text{g}/24^{\text{h}}$ unberücksichtigt. Auf eine Korrektur auf eine mittlere tägliche Kreatininausscheidung wurde verzichtet.

3.3.5. DER JODNACHWEIS

Das Urinjodid wurde im Autoanalyser gemessen (32), dessen Nachweisgrenze auf $0,25 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ gesenkt wurde (s. 2.3.6.2.2.). Abgelesen wurde der Jodidgehalt der Urinprobe an einer Kaliumjodideichkurve (Abb.2). Vorversuche hatten nämlich gezeigt, daß sich die Eichkurven verschiedener Kaliumjodidkonzentrationen in verschiedenen Lösungsmitteln (Urin, Macrodexlösung, 0,9 %ige NaCl-Lösung, Erythrozytenkonzentrate) mit den Kaliumjodideichkurven in aqua bidest. gleichen Jodgehaltes weitgehend decken.

3.4. ERGEBNISSE

3.4.1. DIE JODIDAUSSCHIEDUNG IM 24-STUNDEN-URIN

Die Mittelwerte und die Standardabweichungen für die erfaßten Parameter $PB^{127}I$, sogenanntes freies T_3 , Radiojodspeicherungswerte und Urinjodausscheidung der jeweiligen Patientengruppen (3.3.1.) sind in Tab.1 zusammengefaßt.

Bei der Berechnung der durchschnittlichen Urinjodausscheidung ergab sich zwischen männlichen und weiblichen Probanden kein signifikanter Unterschied:

	$\bar{x}$	s	n*	N*
Männer	38,67 $\mu g/24^h$	17,92	43	22
Frauen	36,87 $\mu g/24^h$	25,34	224	113
Gesamtes Patienten- kollektiv	36,89 $\mu g/24^h$	23,67	267	134

* Anmerkung: N = Anzahl der Probanden

n = Anzahl der Bestimmungen

3.4.2. DIE KREATININAUSSCHIEDUNG

In allen Urinen wurde die in 24 Stunden ausgeschiedene Kreatininmenge bestimmt (52). Bei einer Probandenzahl von 134, die fast durchwegs zwei Tagesurine abgaben, fanden wir folgende Mittelwerte:

	1.Tag	2.Tag
$\bar{x}$	1062 mg/24 ^h	1100 mg/24 ^h
s	329	349

3.4.3. DIE AUSWERTUNG DER RADIOJODSPEICHERUNGSWERTE

Wir verglichen die Mittelwerte der Speicherkurven jeder Patientengruppe mit den jeweils entsprechenden des Normalkollektives (Student-Test). Bei $p \leq 0,05$ können zwei Mittelwerte als signifikant verschieden angesehen werden (19).

Dabei fanden wir, daß sowohl die blande Struma diffusa wie die blande Struma nodosa und die Hyperthyreosen signifikant höher, die Strumektomierten signifikant niedriger als das Normalkollektiv speichern (s.Tab.1 und Abb.12).

Wir unterschieden weiterhin bei der Auswertung der Radiojodspeicherungswerte Patienten mit plateauförmiger ($N = 71$) und frühzeitig abfallender Speicherkurve ($N = 57$). Zwischen dem maximalen Speicherungswert in Prozent der plateauförmigen Kurven und der zugeordneten Urinjodausscheidungs menge pro 24 Stunden fanden wir - unter Annahme einer linearen Beziehung - eine reziproke Korrelation ($r = -0,601$; $p \leq 0,001$) (Abb.13). Eine Korrelation zwischen dem Index der freien Schilddrüsenhormone und dem maximalen Radiojodspeicherungswert sowie entsprechende Beziehungen bei Patienten mit beschleunigtem Schilddrüsenhormonumsatz (früh abfallende Speicherungswerte) besteht nicht. Die Mittelwerte der Urinjodausscheidung bei Plateaukurven ($\bar{x} = 37,05 \mu\text{g}/24^h$; $s = 22,44$; $N = 78$; $n = 144$) unterscheiden sich von den entsprechenden Werten bei Patienten mit beschleunigtem Hormonumsatz ($\bar{x} = 37,45 \mu\text{g}/24^h$; $s = 27,39$; $N = 58$; $n = 113$) nicht signifikant.

Tab.1: Übersicht über Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) der Urinjodausscheidung und der zusätzlich erfaßten Parameter, geordnet nach Patientengruppen

+ $-p \leq 0,05$ n.s. = nicht signifikant

++ $-p \leq 0,025$

+++ $-p \leq 0,005$

Die Signifikanz bezieht sich jeweils auf das Normalkollektiv.

	^{127}I (µg/100 ml) $(\bar{x} \pm s)$	T_3 (%) $(\bar{x} \pm s)$	Zahl der Best.	Urinjodauschbg. $(\mu\text{g}/24\text{h})$ $(\bar{x} \pm s)$	Zahl der Best.	Signifikanz (gegenüber Normal- kollektiv)	$6(\bar{x} \pm s)$ 24 ^b UPTAKE-WERTE	$48(\bar{x} \pm s)$ E R T E	Zahl der Best.
Schilddrüsengesunde n = 12	5,21 ± 1,08	32,57 ± 3,75	11	37,16 ± 17,54	23		33,63 ± 13,8	46,5 ± 13,01	11
Blande Struma diffusa n = 63	5,23 ± 1,31	31,68 ± 4,21	58	36,812 ± 26,871	117	n.s.	49,35 ± 14,26 +++	57,86 ± 12,89 +++	61
Blande Struma nodosa n = 12	5,754 ± 1,35	31,44 ± 6,25	11	33,149 ± 15,409	18	n.s.	47,41 ± 14,11 ++	57,95 ± 8,45 ++	12
Rezidiv-Struma diffusa n = 18	5,311 ± 1,34	32,81 ± 4,33	18	35,54 ± 20,68	36	n.s.	42,36 ± 10,40	49,35 ± 12,08	18
Rezidiv-Struma nodosa n = 4	3,43 ± 1,74	32,5 ± 7,7	3	33,21 ± 13,94	8	n.s.	32,33 ± 20,08	51,33 ± 11,89	3
Zustand nach Strumaresek- tion; Jetzt euthyreot n = 8	4,562 ± 1,402	30,925 ± 4,17	8	51,112 ± 36,63	15	n.s.	41,5 ± 19,94	52,31 ± 16,24	8
Hyperthyreote Struma diffusa n = 7	10,38 ± 2,06	46,18 ± 8,51	6	45,74 ± 19,38	14	n.s.	60,8 ± 10,06 +++	60,0 ± 6,11 +++	7
Strumektomierte * n = 6	5,9 ± 3,3	35,6 ± 2	2	32,62 ± 8,85	11	s.	1,34 ± 0,78 +++	0,58 ± 2,3 +++	5
Endokrine Ophthalmopathie n = 3	6,86 ± 2,05	29,96 ± 1,0	3	58,33 ± 26,26	5	n.s.	38,33 ± 9,03	46,66 ± 8,50	3
Zustand nach Irenat- oder Radiojodtherapie wegen eines autonomen Adenoms oder eine Hyperthyreose n = 8	5,25 ± 0,97	36,012 ± 8,19	8	26,68 ± 19,35	15	n.s.	42,0 ± 15,28	51,62 ± 12,31	8

* Schilddrüsenhormon-
substitution!

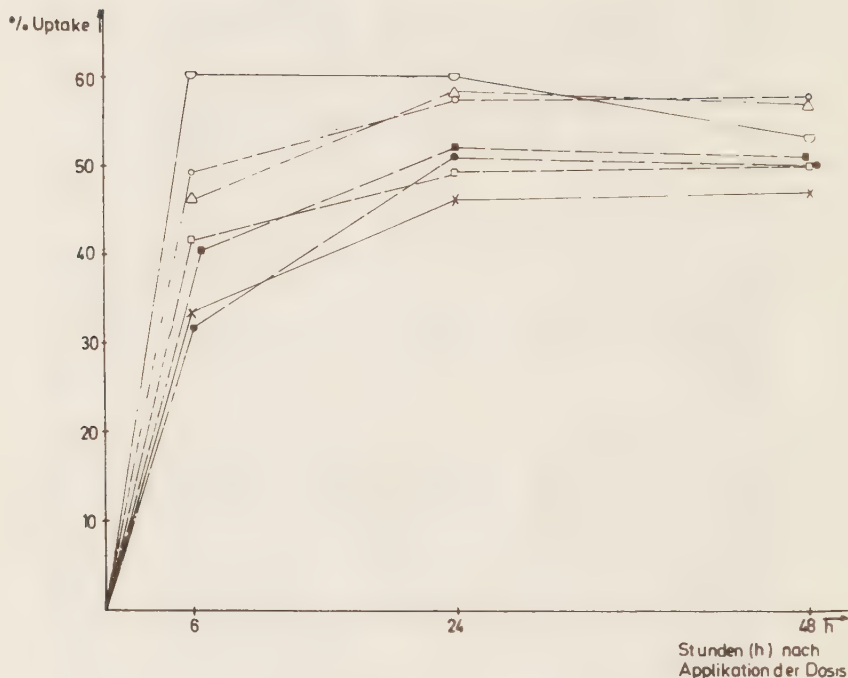


Abb.12: Die Radiojodspeicherungswerte ($\bar{x}$) im Endemiegebiet Oberbayern bei Normalpersonen sowie verschiedenen Arten von Schilddrüsenerkrankungen

- × — × Normalpersonen
- — ○ Blande Struma diffusa
- △ — △ Blande Struma nodosa
- — □ Rezidivstruma diffusa
- — ● Rezidivstruma nodosa
- — ■ Zustand nach Strumaresektion, jetzt euthyreot
- ◻ — ◻ Hyperthyreote Struma diffusa

Die Pfeile begrenzen den Bereich $\bar{x} \pm s$ des Normalkollektives.

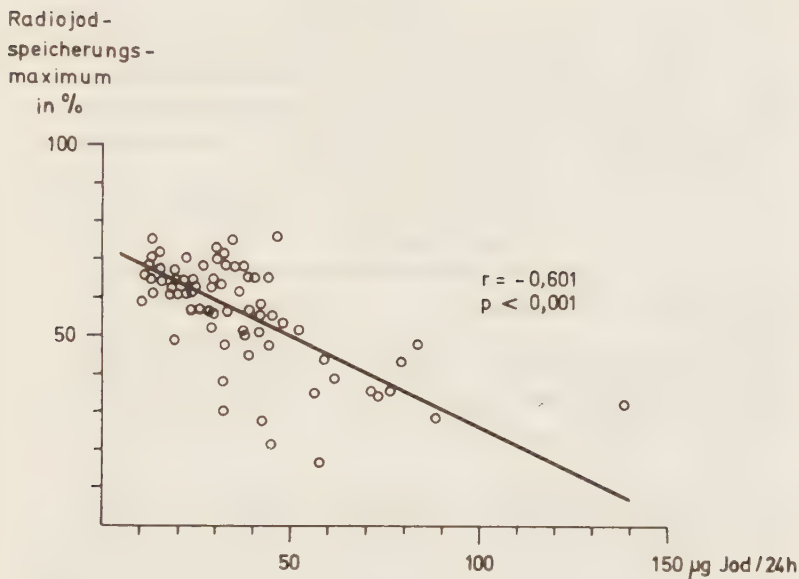


Abb.13: Beziehung zwischen Urinjodidausscheidung pro 24 Stunden und dem maximalen Radiojodspeicherungswert bei Patienten mit plateauförmiger Speicherkurve

Erklärung s. Text.

3.5. ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION

Unsere Untersuchungen über die Jodidausscheidung im Urin wurden im Kropfendemiegebiet Oberbayern durchgeführt, das - nach Arbeiten von BIRCHER (1883) und PFLÜGER (1939) - schwach bis mäßig verkropft ist. (Genaue Zahlen lassen sich leider nicht angeben, da das damalige Kollektiv, bestehend aus Schulkindern bzw. Rekruten, für den Bevölkerungsdurchschnitt nicht repräsentativ ist) (64).

Die Schilddrüsenfunktion zeigt nun gerade in Endemiegebieten Besonderheiten, auf die in letzter Zeit immer wieder hingewiesen wurde:

HEINZE und Mitarbeiter fanden in Oberbayern eine erhöhte Jodavidität der euthyreoten Struma, die sich u.a. in erhöhten Radiojodspeicherungswerten manifestiert (30,31). Diese Beobachtung konnten wir bei unseren Messungen bestätigen: Sowohl bei der blanden Struma diffusa wie bei der blanden Struma nodosa sahen wir im Vergleich zum Normalkollektiv signifikant erhöhte Radiojodspeicherungskurven (Abb.12).

Außerdem fällt auf, daß im Serum von Patienten mit diffuser oder knotiger Struma das $PB^{127}I$ sowie das sog. freie T_3 gegenüber einem Normalkollektiv signifikant erniedrigt ist, aber noch im Normalbereich liegt (31). Unsere diesbezüglich errechneten Werte (s. Tab.1, Spalte 1 und 2) können diese Beobachtung nicht bestätigen (Normalkollektiv sehr klein!).

Es besteht also offensichtlich eine Diskrepanz zwischen dem erniedrigten Schilddrüsenhormonspiegel einerseits und der klinisch euthyreoten Stoffwechsellage andererseits.

HORN, RUHL und SCRIBA konnten bei der Bestimmung der Gesamtspiegel von T_3 und T_4 im Serum der Patienten mit blander Struma zeigen, daß die T_4 -Spiegel im Mittel gegenüber Normalpersonen signifikant erniedrigt sind, während die T_3 -Spiegel signifikant erhöht sind. Durch diese relative T_3 -Mehrsekretion kann die Euthyreose aufrechterhalten werden (33,35,75).

Die Ergebnisse des TSH-Anstiegs nach TRH-Stimulation bei Strumapatienten sind nicht eindeutig: während einige Autoren normale basale Serum-TSH-Spiegel, eine normale Produktionsrate und Umsatzrate von TSH und einen normalen Anstieg der TSH-Spiegel nach TRH-Belastung fanden (6,7,8,28,93), besteht nach anderen eine negative Korrelation zwischen $PB^{127}I$ -Werten und basalem TSH-Spiegel bzw. Anstieg (13,16). Bei niedriger täglicher Jodidaufnahme soll die Produktions- und Umsatzrate von TSH erhöht sein (6,7).

Die Veränderungen im Hormonhaushalt in Endemiegebieten weisen auf einen exogenen Substratmangel bei der Schilddrüsenhormonsynthese hin. Niedrige anorganische Plasmajodidspiegel lassen sich auch an der Jodidausscheidung im Urin nachweisen.

Bei der Messung der täglichen Jodidausscheidung im Urin fanden wir einen Durchschnittswert des Gesamtkollektives von $37 \mu\text{g}/\text{die}$. Die einzelnen Patientengruppen unterschieden sich in keinem Fall signifikant voneinander (s. Tab.1). Ähnlich niedrige Werte fanden v. FELLEBERG (1926) in der Schweiz mit $17 - 19 \mu\text{g}/\text{die}$ und CURTIS (1937) in Ohio mit $51 \mu\text{g}/\text{die}$, beides stark verkropfte Gebiete, während OBERDISSE, RIGGS, VOUGHT und ODDIE in getrennt durchgeführten Untersuchungen in Nichtendemiegebieten Urinjodwerte von $150 \mu\text{g}/\text{die}$ bis $740 \mu\text{g}/\text{die}$ maßen (15,23,59,60,69,73,91).

Weiterhin konnten wir feststellen, daß eine reziproke Korrelation besteht zwischen dem maximalen Radiojod-speicherungswert bei plateauförmig verlaufenden Speicherungskurven und der Urinjodausscheidung ($r = -0,601$) (Abb.13).

Man darf auf Grund der niedrigen Jodidausscheidung pro Tag berechtigterweise annehmen, daß in Oberbayern nach wie vor ein extremer Jodmangel besteht. Die Beobachtung, daß bei Patienten mit plateauförmig verlaufender Speicherkurve - bei denen also der Jodpool nicht verkleinert ist - die Jodidausscheidung pro Tag um so niedriger ist, je höher das Plateau der Radiojodspeicherungskurve liegt, findet seine Erklärung in der unterschiedlichen Konzentration des anorganischen Jodes im Plasma: Je niedriger die tägliche Urinjodausscheidung, desto niedriger das PII, desto höher die spezifische Aktivität des anorganischen Plasmajods, desto höher die "Radiojodavidität" bei "gleicher" absoluter Jodaufnahme/Tag.

Im Gegensatz zu den Nachbarländern Schweiz und Österreich konnte man sich in Deutschland noch nicht zu einer gesetzlichen Jodprophylaxe entschließen, obwohl alle Berichte aus den Ländern, die eine solche durchgeführt haben, sehr positiv sind. In der Schweiz z.B. konnte die Zahl der wegen einer Struma untauglichen Rekruten von 64 - 70 % (1920/24) auf 0 - 1,2 % (1944/47) gesenkt werden (2). Bei diesen Versuchen hat sich auch gezeigt, daß der von vielen Ärzten erwartete Plummerungseffekt erst bei Dosen von $> 500 \mu\text{g}/\text{die}$ zu befürchten ist.

Nachdem auch durch eine gewisse Angleichung der Ernährungsweise von verkropften und unverkropften Gebieten (Seefisch u.ä.) eine ausreichende exogene Jodversorgung nicht sichergestellt werden konnte, sollte man die

Worte von KUTSCHERA-AICHBERGEN durchaus ernst nehmen, der nach seinen in den zwanziger Jahren in Österreich durchgeführten Untersuchungen vor den Erscheinungen der "endemischen Dystrophie" warnte, die sich allgemein in Kropfgegenden neben den blanden Strumen in Abortivformen des Kretinismus (Hörfehler, Achylie und geistige Unterentwicklung) manifestiert (2).

Wenn auch der Kretinismus in seiner ausgeprägten Form heute nur mehr selten zu sehen ist, so sollte man doch die Augen nicht verschließen vor den offensichtlichen Komplikationen einer sog. blanden Struma: Eine Dekompensation der Schilddrüse in graviditate, ein Mangel an Schilddrüsenhormonen während einer Entwicklungsphase setzen Schäden, die meist nicht mehr korrigierbar sind.

Wir halten es daher auf Grund unserer und vieler anderer Ergebnisse für dringend notwendig, in Bayern wie in anderen Kropfendemiegebieten eine gesetzlich verankerte Jodprophylaxe durchzuführen.

4. DER M¹²⁷JT-BELASTUNGSTEST

4.1. PROBLEMATIK

Im Gegensatz zum endemischen Kropf tritt die sporadische Struma familiär gehäuft auf, oft in Verbindung mit einer hypothyreoten Stoffwechsellage, Mißbildungen und Entwicklungsstörungen (59,81). Einige Autoren postulieren daher eine autosomal-rezessive Vererbung einiger Jodverwertungsstörungen (37,54,62).

Die zehn bisher beschriebenen Dyshormonogenesen (s. Einleitung) führen sämtlich zu einer Verschiebung des Stellwertes im hypothalamisch-hypophysären Regelmechanismus, dem freien, nicht proteingebundenen Schilddrüsenhormon, das normalerweise weniger als 1 % des Gesamtschilddrüsenhormongehaltes im Blut beträgt. Ein Absinken dieser Größe führt über eine TRH-TSH-Stimulation zum Wachstum der Schilddrüse, zum Kropf. Die ebenfalls bei diesem Krankheitsbild beobachteten Mißbildungen und Entwicklungsstörungen beruhen entweder auf ungenügender intrauteriner, fetaler Schilddrüsenfunktion bzw. Versorgung mit mütterlichen Schilddrüsenhormonen (sporadischer Kretinismus, bedingt durch Dyshormonogenese), oder sie sind eine Folge des im Wachstumalters fehlenden Schilddrüsenhormons (44). (Abb.14).

Bei unseren Untersuchungen versuchten wir nun speziell den Dejodasedefekt zu erfassen. Über eine fehlende oder ungenügende Reutilisation des organisch gebundenen Jods führt er zu einer Jodverarmung der Schilddrüse, und damit unter Umständen zum Kropf. Da natürlich auch die intrathyreoidal anfallenden jodierten Bausteine der Schilddrüsenhormone einer Wiederverwertung entzogen sind (Abb.14), nimmt ihre Konzentration ständig zu, bis schließlich auch Vorstufen der Schilddrüsenhormone ins

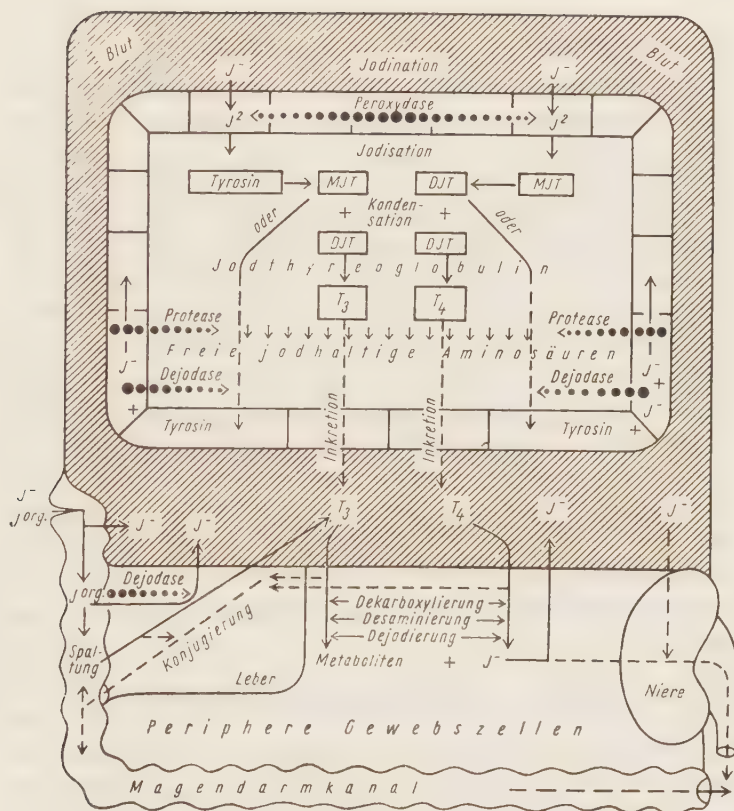


Abb.14: Schema vom Auf- und Abbau der Schilddrüsenhormone (59)
Erklärung s. Text.

Blut abgegeben werden (11,12,41). Als genetisch vererbter und damit im Organismus ubiquitär manifester Enzymdefekt läßt sich der Dejodasemangel nicht nur in der Schilddrüse, sondern auch in der Körperperipherie nachweisen (71,88). Auf diesen Voraussetzungen basiert der $M^{127}JT$ -Belastungstest.

4.2. METHODIK

4.2.1. AUSWAHL DER PATIENTEN

Ein Kollektiv von Kindern, die entweder eine konnatale Struma in Verbindung mit einer Hypothyreose hatten oder an einem sog. PENDRED-Syndrom erkrankt waren oder an einer Hypothyreose litten und schließlich Kinder mit einer Struma, in deren Familien gehäuft Schilddrüsenerkrankungen mit einer Tendenz zur Hypothyreose zu beobachten war, schien uns die besten Voraussetzungen zu bieten für eine erfolgreiche Suche nach einem Dejodasemangel. Ein Kollektiv von erwachsenen Strumaträgern nämlich würde so viele "endemische Kröpfe" enthalten, daß die Aussicht, einen Dejodasemangel zu finden, sehr gering ist. In Zusammenarbeit mit der Universitäts-Kinderklinik untersuchten wir daher Kinder, die wir nach den oben genannten Gesichtspunkten ausgewählt hatten.

4.2.2. KLINISCH-CHEMISCHE UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Um den gegenwärtigen Schilddrüsenfunktionszustand bei jedem Kind besser erfassen und beurteilen zu können, wurden jeweils folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. Bestimmung des $PB^{127}I$ (32)
2. Bestimmung des sog. freien $T_3^{125}J$ (34, 77, 78, 80)
3. Bestimmung der Thyreoglobulinantikörper nach BOYDEN (59)
4. Größe
5. Gewicht
6. Halsumfang

Außerdem wurde in jedem Falle eine Röntgenaufnahme der Handwurzel angefertigt. Die Röntgendiagnostik spielt nämlich bei der Beurteilung von Wachstumsstörungen eine

große Rolle. Es werden hierbei das Längenalter, das Knochenalter und das Gewichtsalter miteinander verglichen. So ist gerade bei der unbehandelten Athyreose und Hypothyreose das Knochenalter stärker als das Längenalter retardiert. Das Gewichtsalter kann dabei normal oder sogar erhöht sein. Andererseits läßt sich eine erfolgreiche Therapie an der Normalisierung dieser Werte objektivieren. Diese Methode - die Auswertung erfolgt mit Hilfe spezieller Ossifikationstafeln nach GREULICH - PYLE und TANNER - WHITEHOUSE - wird aus den angeführten Gründen in der Kinderklinik routinemäßig zur Diagnose und zur Beurteilung eines Therapieverlaufes u.a. bei Schilddrüsenerkrankungen herangezogen.

4.2.3. DURCHFÜHRUNG DES $M^{127}JT$ -BELASTUNGSTESTS

Zu diesem Test erscheint der Patient morgens nüchtern und entleert den Urin in ein Sammelgefäß I. Danach wird er mit $4,1 \mu\text{g } M^{127}JT$ pro dm^2 der Körperoberfläche belastet, entsprechend $1,69 \mu\text{g}$ Jodid.* Der Bezugspunkt Körperoberfläche wurde gewählt, weil sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen der Energieumsatz dieser Größe am ehesten entspricht (10). Danach wird in einem Sammelgefäß II der Urin genau 4 Stunden gesammelt. Um möglichst einheitliche Sammelvolumina zu erhalten, trinkt der Patient während dieser Zeit etwa 250 ml Flüssigkeit pro Stunde. Bei Serumbestimmungen wird kurz vor, sowie 30 Minuten und 60 Minuten nach $M^{127}JT$ -Belastung ca. 10 ml Blut in ein jodfreies Röhrchen entnommen. Der gesammelte Urin wird, wie unter Punkt 33.3. beschrieben, in der Tiefkühltruhe aufbewahrt.

* (Die Erklärung, warum wir diese Menge geben, folgt in 4.3.1.)

4.2.4. AUSWERTUNG

4.2.4.1. CHROMATOGRAPHISCHE AUFTRENNUNG DER URINE UND SEREN

Auf einer mit 0,1 N Salzsäure äquilibrierten AG 50 W x 4 (minus 400 mesh) - Säule wurde die Chromatographie der Urine und der Seren durchgeführt. Nach einer Ansaugzeit von 3 Minuten wurde 18 Minuten mit 1 M Kaliumchlorid (KCl) gespült. Nach einem Zwischenspülschritt mit aqua bidest. von 2 Minuten (zur Verdünnung der 1 M KCl) erfolgte die Elution mit 0,05 N Kalilauge (KOH).

Die Sammeldauer mit dem BATCH-Verfahren (s. 2.3.5.2.) beträgt sowohl für den Jodid- wie für den MJT-Peak 10 min. (Abb.8).

4.2.4.2. DER JODNACHWEIS

Der Nachweis des Jodgehaltes in den einzelnen Eluaten erfolgte im Autoanalyzer (Fa. Technikon), dessen Sensitivität auf das Doppelte erhöht wurde (Beschreibung s. 2.3.6.2.2.).

4.2.4.3. RECHNERISCHE ERMITTLUNG DES PROZENTUAL DEJODIERTEN M^{127}_{JT}

Das Prinzip dieser Berechnung besteht darin, daß die Ausscheidung von kaltem M^{127}_{JT} im Urin (bzw. der Jodidgehalt im Serum) vor und nach Verabreichung einer Testdosis gemessen und in Beziehung zum gesamt gegebenen Jodid gesetzt wird.

Bei der beschriebenen Chromatographiemethode (4.2.4.1.) wird aufgetrennt in einen Jodidpeak und einen Tyrosin/Thyronin-Peak. Die nach Belastung ausgeschiedene Menge

$M^{127}\text{JT}$ berechnet sich aus der Differenz zwischen
 $M^{127}\text{JT-Peak}$ nach Belastung und $M^{127}\text{JT-Peak}$ Nullwert.

Dieser Nullwert setzt sich zusammen aus Schilddrüsenhormonausscheidung, aus evtl. vorhandener Jodkontamination durch Medikamente und/oder Kontrastmittel sowie aus den Blanks der Reagenzien. Mit Ausnahme der exogenen Jodkontamination lagen die Peaks immer unter 2 $\mu\text{g}\%$.

Die Ansaugzeit beträgt 3 Minuten, entsprechend
 $3 \times 0,42 \text{ ml} = 1,26 \text{ ml}$. Die im BATCH-Verfahren gesammelten Eluate entsprechen einer Sammelmenge von
 $10 \times 0,42 \text{ ml} = 4,2 \text{ ml}$ (Förderleistung: 0,42 ml/min; Ismatec-micro-pump-25-canal).

Die aufgetragene Menge wird also um den Faktor $\frac{4,2}{1,26} = 3,3$ verdünnt.

Zur Errechnung der Ausscheidung pro 4 Stunden muß die Konzentrationsangabe nurmehr mit der Urinmenge in 4 Stunden $\times \frac{1}{100}$ multipliziert werden.

Die ganze Berechnung wird also wie folgt durchgeführt:

(abgelesener Wert in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) minus
(Korrektur nach Nullwert in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) mal
 $\frac{1}{100}$ mal $\frac{10 \times 0,42}{3 \times 0,42}$ mal (Urinmenge in 4 Stunden in ml)
= Ausscheidung in $\mu\text{g}/4^{\text{h}}$.

Dieser Wert wird nun in Beziehung gesetzt zu der gesamten gegebenen $M^{127}\text{JT}$ -Jodidmenge.

4.3. ERGEBNISSE

4.3.1. ANSTIEG DER $M^{127}JT$ -SERUMSPIEGEL UND DER $M^{127}JT$ - AUSSCHIEDUNG IN ABHÄNGIGKEIT VON DER VERAB- REICHTEN MENGE

Um eine Vorstellung von der Dynamik der Resorption des $M^{127}JT$ zu bekommen, beobachteten wir Anstieg und Abfall von Jodid und $M^{127}JT$ im Serum. Dazu entnahmen wir kurz vorher, sowie 30 min. und 60 min. nach Belastung Blut in ein jodfreies Röhrchen. Die Ausscheidung von Jodid und $M^{127}JT$ erfolgt im wesentlichen über die Nieren (69, 94). Wir sammelten deshalb den Urin anfangs in fünf Portionen über 10 Stunden hinweg, und zwar 2 Stunden vor, sowie 4 mal 2 Stunden nach Belastung mit $M^{127}JT$.

Damit unser Test die Aktivität der Dejodase möglichst empfindlich erfassen konnte, mußten wir eine optimale Belastungsdosis finden. Zu diesem Zweck gaben wir nacheinander 10 mg, 5mg und 1 mg $M^{127}JT$. Die Ergebnisse sind in den folgenden Abbildungen zusammengestellt (Abb.15, Tab.2, Abb.16, Abb.17, Abb.18, Tab.3).

Im Serum erreichten also sowohl die Jodid- als auch die $M^{127}JT$ -Konzentrationen schon nach weniger als 30 min. ihr Maximum und fallen dann kontinuierlich auf ihren Ausgangswert ab. Zeitlich verzögert, mit einem Gipfel nach 2 bzw. 4 Stunden werden Jodid und $M^{127}JT$ im Urin ausgeschieden. Dabei ist auch bei einer $M^{127}JT$ -Belastung von nur 1 mg durchwegs ein deutlicher Anstieg von unverändert ausgeschiedenem $M^{127}JT$ zu sehen. Diese Menge muß also vollauf genügen, um eine Schwäche oder ein Fehlen im Dejodierungssystem des Organismus aufdecken zu können.

Rechnet man auf die Körperoberfläche der Probanden um, so ergibt sich bei einer $M^{127}JT$ -Menge von 1 mg eine Belastung von $4,1 \mu g M^{127}JT/dm^2$ Körperoberfläche.

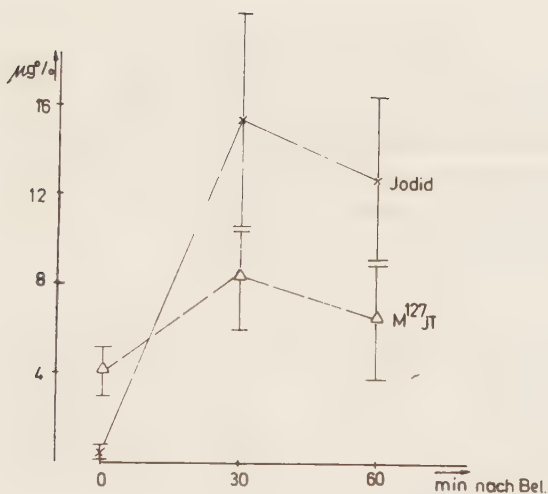


Abb.15: Die Dynamik von Jodid und M¹²⁷JT im Serum nach M¹²⁷JT-Belastung

Dargestellt ist der Anstieg von Jodid (x—x) und M¹²⁷JT (Δ—Δ) im Serum nach Belastung mit 10 mg M¹²⁷JT. Für jeden einzelnen Meßwert ist $\bar{x} \pm s$ angegeben.

TABELLE 2

DER ANSTIEG VON JODID UND $M^{127}JT$ IM SERUM

Es wurden 6 Patienten mit je 10 mg $M^{127}JT$ oral belastet.
Die Blutentnahmen erfolgten kurz vor, sowie 30 und 60 min.
nach Einnahme der Jodaminosäure.
(Berechnung der Werte s. 4.2.4.3.)

Zeit (min.) vor bzw. nach Belastung	Jodid ($\mu g\%$) $\bar{x} \pm s$	$M^{127}JT$ ($\mu g\%$) $\bar{x} \pm s$	N
- 5	0,495 $\pm$ 0,25 *	4,08 $\pm$ 0,94 **	6
+ 30	15,42 $\pm$ 4,93	8,44 $\pm$ 2,165	4
+ 60	12,70 $\pm$ 3,62	6,346 $\pm$ 2,354	6

* Wie in 4.2.4.3. schon erwähnt, setzt sich dieser
"Nullwert" zusammen aus der anorganischen Jodfraktion,
der evtl. vorhandenen Jodkontamination und vor allem
aus den Blanks der Reagenzien.

** Den $M^{127}JT$ - "Nullwert" erhöht zusätzlich zu den eben
genannten Substanzen die Fraktion der Schilddrüsen-
hormone, die im selben Peak wie die Vorstufen MJT
(und DJT) erscheinen.

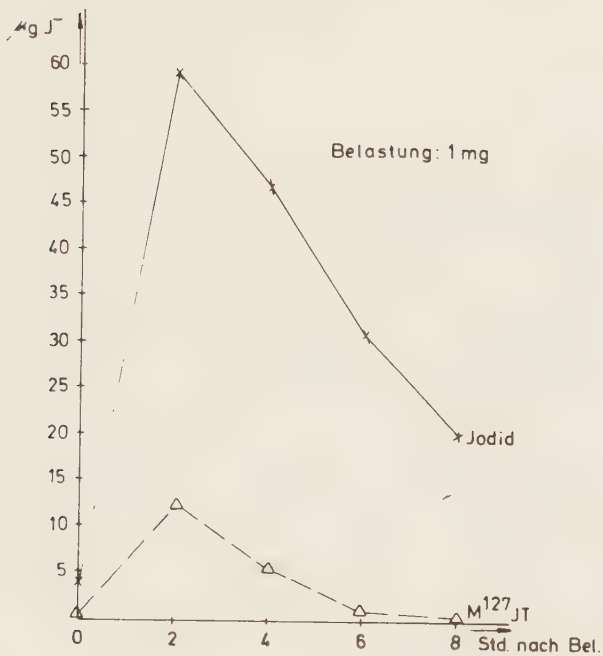
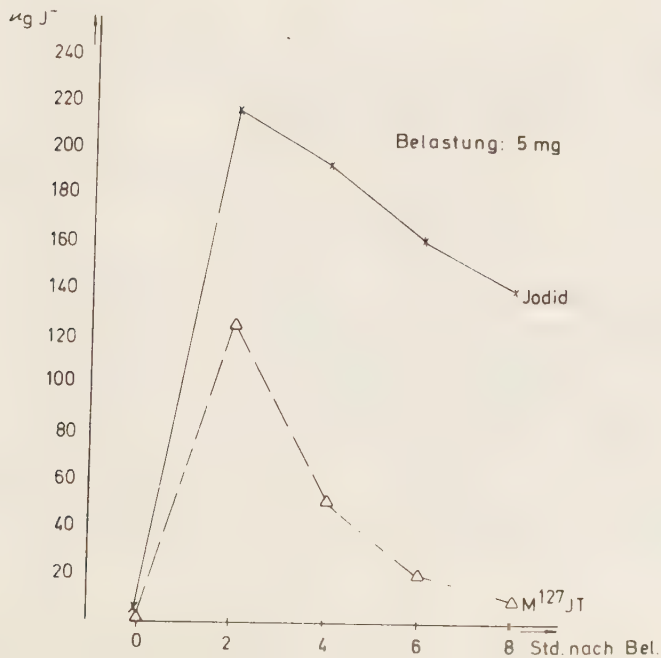


Abb. 16



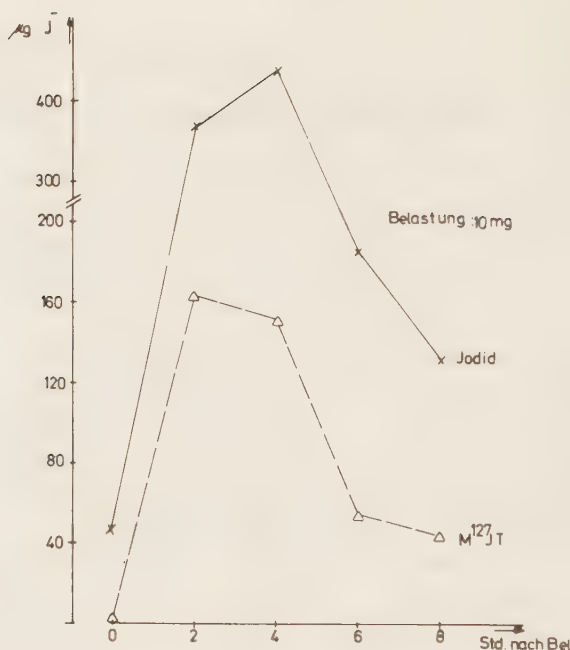


Abb.16,17,18: Die Dynamik von Jodid und $M^{127}JT$ im Urin nach $M^{127}JT$ -Belastung

Dargestellt ist der Anstieg von Jodid (x—x) und $M^{127}JT$ (Δ—Δ) im Urin nach Belastung mit 1 mg, 5 mg und 10 mg $M^{127}JT$. Mittelwert und Standardabweichung für jeden Meßwert ist aus Tabelle 3 zu ersehen.

Auf die anfangs regelmäßig durchgeführten Blutentnahmen (s. 4.3.1.) konnten wir in der Kinderklinik verzichten, weil die Jodidausscheidung im Urin direkt proportional dem anorganischen Plasmajod (PII) und die Höhe der $M^{127}JT$ -Werte im Urin direkt proportional dem freien $M^{127}JT$ im Plasma sind (91). Außerdem beschränkten wir die Urinsammelzeit nach Belastung mit $4,1 \mu\text{g}/\text{dm}^2$ auf 4 Stunden (1 Portion), da nach dieser Zeit wenigstens 90 % des nicht dejodierten $M^{127}JT$ ausgeschieden sind.

TABELLE 3

DIE AUSSCHIEDUNG VON JODID UND $M^{127}JT$ IM URIN

Angegeben sind Mittelwerte, Standardabweichung sowie Anzahl der Probanden für jede Belastungsmenge

Zeit vor bzw. nach Belastung (h)	Jodid ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) $\bar{x} \pm s$	$M^{127}\text{JT}$ ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) $\bar{x} \pm s$			N
1 mg-Belastung					
$M^{127}\text{JT}$ -Belastung -2 - 0 h	3,483 $\pm$	1,25 *	0,0		3
0 - 2 h	58,76 $\pm$	34,37	12,33 $\pm$	5,37	3
2 - 4 h	46,86 $\pm$	27,14	5,61 $\pm$	1,16	3
4 - 6 h	30,28 $\pm$	31,46	1,23 $\pm$	1,085	3
6 - 8 h	21,82 $\pm$	22,054	0,736 $\pm$	0,536	3
5 mg-Belastung					
$M^{127}\text{JT}$ -Belastung -2 - 0 h	3,923 $\pm$	0,939 *	0,0		3
0 - 2 h	218,56 $\pm$	92,603	129,03 $\pm$	25,81	3
2 - 4 h	196,66 $\pm$	65,38	50,39 $\pm$	4,16	3
4 - 6 h	161,85 $\pm$	66,51	20,48 $\pm$	8,91	3
6 - 8 h	140,57 $\pm$	23,012	12,58 $\pm$	2,18	3
10 mg-Belastung					
$M^{127}\text{JT}$ -Belastung -2 - 0 h	48,23 $\pm$	56,79 *	0,0		4
0 - 2 h	373,75 $\pm$	182,27	161,152 $\pm$	82,89	4
2 - 4 h	442,62 $\pm$	250,89	145,2 $\pm$	41,38	4
4 - 6 h	184,075 $\pm$	101,171	54,045 $\pm$	12,83	4
6 - 8 h	131		43,23		1

* s. Fußnote Tab.1

4.3.2. KLINISCHE ERGEBNISSE

Wie in 4.3.1. erläutert, untersuchten wir in Zusammenarbeit mit der Universitäts-Kinderklinik 37 Kinder und führten an ihnen u.a. den $M^{127}\text{JT}$ -Belastungstest durch.

Die Ergebnisse aller erfaßten Parameter, vor allem der $M^{127}\text{JT}$ -Belastungsteste, sind in den folgenden Tabellen in einer Übersicht zusammengestellt.

Das unverändert ausgeschiedene $M^{127}\text{JT}$ -Jodid beträgt durchschnittlich 3,9 % vom gesamt gegebenen $M^{127}\text{JT}$ -Jodid ($s = 2,5$). In 8 Fällen wurde das gegebene $M^{127}\text{JT}$ vollständig oder fast vollständig (0 - 1,1 % unverändert ausgeschiedenes $M^{127}\text{JT}$ -Jodid) dejodiert, 28 Patienten schieden zwischen 2 % und 7 % unverändert aus, und bei 2 Kindern lagen die Werte bei 8,5 und 9,5 % $M^{127}\text{JT}$ -Ausscheidung.

Ein sicherer Fall eines Dejodasedefektes ist - bei Berücksichtigung des klinischen Bildes und der übrigen Parameter - nicht im Patientenkollektiv vorhanden.

Name	B.R.	D.Th.	S.E.	A.R.	H.S.	K.B.
M ¹²⁷ JT-Jodid						
Gesamtbelastung	206,6	181,8	90,9	165,3	107,4	99,1
J ⁻ (μg) vor Belastung	2,03	0,0	0,9	0,46	0,9	0,55
% des J ⁻ vor Belastung vom gegeben. Ges.-J ⁻ *	0,98	0,0	0,9	0,27	0,03	0,55
J ⁻ (μg) nach Belastung	42,02	12,4	6,6	23,0	30,41	24,5
% des J ⁻ nach Belastung vom gegeben. Ges.-J ⁻	20,43	6,81	7,2	13,9	28,31	24,7
M ¹²⁷ JT-Jodid (μg) nach Belastung	7,64	2,0	0,0	3,93	3,64	2,68
% des M ¹²⁷ JT-J ⁻ nach Belastung vom gegeben. Ges.-J ⁻	3,69	1,1	0,0	2,38	3,38	2,71
% des M ¹²⁷ JT-J ⁻ nach Belastung vom wiedergef. Jodid	15,6	13,9	0,0	14,6	10,69	9,86
PB ¹²⁷ I (μg/100 ml) sog. freies T ₃	5,9	5,3	7,6	--	5,2	3,3
	34,9	33,0	29,1	--	26,6	23,4
Antikörper (Boydentest)	20	0,0	245	--		20
Gewicht (kg)	36,5	34,0	11,4	25,0	16,0	19,9
Größe (cm)	147,5	132,5	91,0	133	101	97,5
Alter	11	9	3	8	5	3
Medikamente (SDH, J ₂) **	1/2 N	1/4 N	1/4 N	(Th.)	1/2 N 1/4 N	1/4 N

* Die Angaben über die $M^{127}JT$ -Ausscheidung vor Belastung fehlen, da sie durchwegs Null waren.

** SDH = Schilddrüsenhormone
 J₂ = Jod
 N = Novothyral
 Th = Thybon

Alle Mengenangaben sind auf 1 Tag bezogen.
In Klammern gesetzte Angaben bedeuten, daß das Medikament schon vor einem Jahr oder mehr abgesetzt wurde.

Name	K.A.	St.M.	Z.Ch.	H.W.	S.A.	H.E.
$M^{127}JT$ -Jodid						
Gesamtbelastung	181,8	256,18	140	322,29	206,6	223,12
J^- (μg) vor Belastung	0,9	4,06	0,0	0,73	0,43	--
% des J^- vor Belastung vom gegeb. Ges. $-J^-$ *	0,4	1,58	0,0	0,2	0,2	--
J^- (μg) nach Belastung	23,28	87,4	28,08	51,08	31,97	32,88
% des J^- nach Belastung vom gegeb. Ges. J^-	12,8	34,11	19,99	15,87	15,47	14,7
$M^{127}JT$ -Jodid (μg) nach Belastung	8,87	7,55	10,43	23,76	3,36	13,45
% des $M^{127}JT$ - J^- nach Belastung vom gegeb. Ges. $-J^-$	4,87	2,94	7,42	7,37	1,6	6,02
% des $M^{127}JT$ - J^- nach Belastung vom wiedergef. Jodid	27,58	7,95	27,08	31,74	9,51	29,03
$PB^{127}I$ ($\mu g/100$ ml)	4,5	2,0	6,7	--	3,9	5,8
sog. freies T_3	34,2	25,3	33,8	--	38,7	31,2
Antikörper (Boydentest)	70	20	20	--	20	0,0
Gewicht (kg)	30,5	51,3	23,5	82	35,9	40,1
Größe (cm)	142	164	116	174	146	149,5
Alter	11	12	7	21	11	8
Medikamente (SDH, J_2) **	(Th.)	0,1 Th.	3/4 N	1/2 Th.	1/2 Th.	(J_2)

* Die Angaben über die M¹²⁷ JT-Ausscheidung vor Belastung fehlen, da sie durchwegs Null waren.

** SDH = Schilddrüsenhormone J₂ = Jod
 N = Novothyral
 Th = Thybon

Alle Mengenangaben sind auf 1 Tag bezogen.

In Klammern gesetzte Angaben bedeuten, daß das Medikament schon vor einem Jahr oder mehr abgesetzt wurde.

4.4. DISKUSSION

Wie wir in der EINLEITUNG ausführten, wollten wir eine Methode finden, mit deren Hilfe es möglich ist, Aussagen über die Aktivität der Dejodase im Organismus zu machen.

Am besten wäre zu diesem Zweck natürlich eine direkte Messung des Enzyms, wie es I.N. ROSENBERG und J.R.TATA gezeigt haben. Diese Methoden aber sind zum einen technisch sehr aufwendig, zum anderen müßte die Materialgewinnung durch Biopsie oder durch Schilddrüsenresektion erfolgen (85,90).

KLEIN beschrieb 1963 einen indirekten Weg, um die Dejodierungsfähigkeit des Körpers messen zu können. Er entwickelte einen $D^{131}JT$ -Belastungstest. Die Nachteile dieses Testes liegen erstens darin, daß ca. 100 μCi $D^{131}JT$ gegeben werden müssen, zweitens muß diese radioaktive Dosis intravenös gegeben werden, da das DJT im Gegensatz zum MJT im Magen-Darm-Trakt zerstört wird (71). Letzteres Handicap kann man allerdings mit dem $M^{131}JT$ -Belastungstest nach McGIRR et al. (55) umgehen.

Wir versuchten deshalb, mit niedrigen Dosen von kaltem $M^{127}JT$ den gleichen Effekt zu erzielen: Es gelang uns, mit einer Menge von 4,1 μg $M^{127}JT$ pro Quadratdezimeter Körperoberfläche (1,69 μg Jodid/dm² KO) auch die Jod-Belastung für den Organismus gering zu halten. Keinesfalls ist eine Jodverseuchung des Organismus oder eine negative Auswirkung auf die Schilddrüse zu befürchten.

Die Ergebnisse zeigen, daß das unverändert ausgeschiedene $M^{127}JT$ maximal 9,5 % der gegebenen Dosis beträgt. In einigen Fällen kann der Organismus das gegebene MJT vollständig dejodieren. Die kontinuierliche Verteilung der Werte über die ganze Skala von 0 bis 9,5 % läßt darauf schließen, daß ein Dejodasemangel gut erfaßt werden kann.

Eine Relation zwischen unverändert ausgeschiedenem $M^{127}JT$ und der gesamten wiedergefundenen Jodidmenge herzustellen, was eine wesentlich stärkere Differenzierung der $M^{127}JT$ -Werte bringen würde, schien uns nicht sinnvoll; denn die Jodidkonzentrationen im Urin und im Serum wiesen sowohl beim Ausgangswert (Jodid(μ g) vor Belastung) wie beim Anstieg nach $M^{127}JT$ -Belastung große, individuelle Schwankungen auf, was durch die unterschiedliche Jodavidität der Schilddrüse bedingt sein dürfte.

Auf die Erstellung eines Normalkollektivs meinten wir verzichten zu können, weil sich die seltenen Fälle mit einem Dejodasemangel deutlich von den übrigen Kropfpatienten in ihrer Dejodierungsfähigkeit abheben müßten.

Da der Dejodasedefekt als eine der zehn bisher bekannten Ursachen für eine sporadische Struma zahlenmäßig nicht sehr häufig ist, nimmt es nicht Wunder, daß auch in unserem Patientenkollektiv - obgleich gezielt ausgewählt (s. 4.2.1.) - keine solche Störung zu finden war. Unsere Testvorschrift ist aber so einfach gehalten, daß sie leicht routinemäßig durchgeführt werden kann.

Z U S A M M E N F A S S U N G

1. Die Arbeit enthält methodische Untersuchungen zur säulenchromatographischen Trennung und Bestimmung der Schilddrüsenhormone Thyroxin und Trijodthyronin, der Jodtyrosine (Dijodtyrosin und Monojodtyrosin) und des Jodids im Urin und im Serum. Als Trennverfahren wurde die Säulenchromatographie auf Dextran-Gel, Acrylamid-Gel und auf Ionenaustauschern eingesetzt.

Für die Abtrennung des Jodids von den Jodthyroninen und -tyrosinen eignet sich eine saure Sephadex SP C-25-Säule; das Jodid wird aus dem Eluat mittels einer Bio-Gel P-2-Säule extrahiert und von den Serumproteinen abgetrennt. - Die Jodtyrosine werden von einer alkalischen Sephadex G-25-fine-Säule eluiert, während die Jodthyronine T_3 und T_4 retiniert werden. Auf einer zweiten Säule (saure Sephadex SP C-25-Säule) werden die Tyrosine dann retiniert und von den Serumproteinen und vom Jodid getrennt. Darüberhinaus wird die Trennung der beiden Jodtyrosine MJT und DJT beschrieben.

2. Diese methodischen Vorversuche sind Grundlage für die Untersuchungen über einen Monojodtyrosin-Belastungstest. Der Test hat die Aufgabe, einen eventuell vorhandenen Dejodase-Mangelzustand, d.h. eine Unterform der Dyshormonogenesen aufzudecken, der mit hypothyreotem Kropf und ggf. Kretinismus einhergeht. Es wird eine für die Kinderklinik geeignete Modifikation dieses Testes beschrieben, welche die Verwendung markierten Monojodtyrosins erübrigt. Die Arbeit enthält Angaben über die Mono-

jodtyrosin-Serumspiegel und -Urinausscheidung nach MJT-Belastung bei kropfkranken Kindern. Bis zu 7 % der verabfolgten MJT-Menge werden im Urin ausgeschieden. Bei den 37 untersuchten Kindern fand sich kein sicherer Fall eines Dejodase-Defektes.

3. Die Arbeit enthält schließlich Angaben über die Jodid-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin. Diese Größe gilt als bequeme Möglichkeit, sich über die Jod-Zufuhr einer Bevölkerungsgruppe zu orientieren. Es zeigte sich, daß die Jod-Ausscheidung mit einem Mittelwert von ca. 37 µg pro 24 Stunden im Einzugsgebiet der untersuchten Probanden immer noch erstaunlich niedrig ist. Diese Befunde erklären die immer noch erhebliche Kropfhäufigkeit und die im Vergleich zu Norddeutschland hohen Speicherungswerte beim Radiojod-Speicherungstest in Bayern. Es besteht außerdem eine statistisch signifikante, negative Korrelation zwischen Höhe der Urin-Jodausscheidung und Höhe der Speicherungswerte bei Patienten, deren Radiojodaufnahmetest einen plateauförmigen Speicherungsverlauf aufweist. Die Konsequenz, nämlich die auf Grund dieser Daten energischer zu fordernde Jodsalz-Prophylaxe, wird diskutiert.

6. LITERATUR

1. ALEXANDER, W.D., D.Á.KOUTRAS, J. CROOKS, W.W.BUCHANAN, E.M.Mac DONALD, M.H.RICHMOND and E.J.WAYNE: Quantitative studies of iodine metabolism in thyroid disease. Quart. J. Med. N.S., 31, 281 (1962).
2. BANSI, H.W.: Krankheiten der Schilddrüse. In: Handbuch der Inn.Med. 4.Aufl. Bd.VII/1, Springer, Berlin-Göttigen-Heidelberg, 1955, S.455 ff.
3. BARKER, S.B.: Further studies on the ceric sulphate-arsenious acid reaction for the detection of various analogues of thyroxine. Biochem. J. 90 (1964).
4. BAUMANN, E.: Hoppe-Seylers Z.phys.Chem. 21, 319 (1895).
5. BAUMANN, E.: Hoppe-Seylers Z.phys.Chem. 22, 1 (1896).
6. BECKERS, C., C.CORNETTE and A.MASKENS: Abstract. 53. Meet. Endocr. Soc., San Francisco, 1971.
7. BECKERS, C. and C.CORNETTE: TSH production rate in nontoxic goiter. J.clin. Endocr. 32, 852 (1971).
8. BECKERS, C., J.MACHIELS, C.SOYEZ and C.CORNETTE: Metabolic clearance rate and production rate of thyroid-stimulating hormone in man. Horm. Metab. Res. 3, 34 (1971).
9. BILLEWICZ, W.Z., R.S.CHAPMAN, J.CROOKS, M.E.DAY, J.GOSSAGE, E.WAYNE and J.A.YOUNG: Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyreoidism. Quart. J. Med. 38, 255 (1969).

10. BLOCH-MICHEL, H.: A propos du métabolisme basal chez l'enfant.
Ann. Endocr. (Paris) 14, 392 (1953).
11. CHOUFOER, J.C.: Further observations on congenital hypothyroidism.
In: Advances in thyroid research. Pergamon, London 1961.
12. CHOUFOER, J.C., A. QUERIDO: Goitre and hypothyroidism caused by defective dehalogenation of iodo-tyrosines.
In: Colloque sur les hormones thyroïdiennes. Expos. ann. Biochim. méd. 25, 213 (1964).
13. COBLE, Y.D. and P.O. KOHLER: Plasma TSH levels in endemic goiter subjects.
J. clin. Endocr. 31, 220 (1970).
14. CROOKS, J., I.P.C. MURRAY and E.J. WAYNE: Statistical methods applied to the clinical diagnosis of thyreotoxicosis.
Quart. J. Med. 28, 211 (1959).
15. CURTIS, G.M., I.D. PUPPEL, V.V. COLE and N.L. MATTHEWS: The normal urinary iodine of man.
J. Lab. Clin. Med. 22, 1014 (1937).
16. DELANGE, F., J.M. HERSHMAN and A.M. ERMANS: Relationship between the serum thyrotropin level, the prevalence of goiter and the pattern of iodine metabolism in Idjios Island.
J. clin. Endocr. 33, 261 (1971).
17. DEMAN, J.: Mikrochim. Acta, 67 (1964).
18. DETERMANN, H.: Gelchromatographie,
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1967).

19. DIEM, K.: Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen.
J.R.Geigy, S.A.Basel, 1960.
20. DORFNER, K.: Ionenaustauscher.
Walter de Gruyter u. Co., Berlin (1964).
21. DUBRAVCIC, M.: Analyst. 80, 295 (1955).
22. EMRICH, D.: Die intrathyreoidalen Jodfehlverwertungen.
Med. Klin. 59, 1409 (1964).
23. FELLENBERG, v.T.: Untersuchungen über den Jodstoffwechsel.
II. Biochem. Z. 174, 341 (1926).
24. FLODIN, P.: Dextran Gels and Their Applikations in Gel Filtration.
Dissertation, Uppsala 1962, 85 pp.
25. GREENSPAN, F.S., J.M.LOWENSTEIN, P.SPILKER and S.CRAIG: Abnormal iodoprotein in nontoxic goiter.
New Engl.J.Med. 269, 830 (1963).
26. GRAY, C.H., A.L.BACHARACH: Hormones in Blood,
2nd Edition, Vol. I, Academic Press,
London-New York, 1967.
27. HABERMANN, J.: Quantitative Bestimmung der Schilddrüsenshormone durch kompetitive Proteinbindungsanalyse.
Inauguraldissertation, München, 1973.
28. HALL, R., J.AMOS and B.J.ORMSTON: Radioimmunoassay of human serumthyrotropin.
Brit. med. J. 1, 582 (1971).

29. HALLHUBER, G.: Ein säulenchromatisches Verfahren zur Auftrennung der Jodaminosäuren im Serum unter besonderer Berücksichtigung der Trennung von Trijodthyronin und Thyroxin. Inauguraldissertation München 1970.
30. HEINZE, H.G., K.W.FREY und P.C.SCRIBA: Methoden und Ergebnisse der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik im Bayrischen Jodmangelgebiet. Fortschr. Röntg. Nukl. Med. 106, 569 (1968).
31. HEINZE, H.G., J.BECKEBANS, K.W.FREY, H.W.PABST, J.RICHTER, K.SCHWARZ und P.C.SCRIBA: Über die Schilddrüsenfunktion der endem. Struma. Fortschr. Röntgenstr. 110, 717 (1969).
32. HORN, K. und P.C.SCRIBA: Klinisch-chemische Funktionsdiagnostik. I. Bestimmung des proteingebundenen Jods im Serum (PB¹²⁷I). Dtsch.Ges.Klin.Chem., Mitteilungen, 5, 3 (1970).
33. HORN, K., T.RUHL and P.C.SCRIBA: Semiautomatic method for the separation and determination of total triiodothyronine and thyroxine in serum. Z. klin.Chem. u. klin.Biochem. 10, 99 (1972).
34. HORN, K., J.HENNER und P.C.SCRIBA: Klinisch-chemische Schilddrüsenfunktionsdiagnostik. II. Automatisierter T₃-in vitro-Test. Dtsch.Ges.Klin.Chem. 2, 29 (1971).
35. HORN, K., R.LANDGRAF, T.RUHL und P.C.SCRIBA: Verbesserte mikrochemische Jodbestimmung von Schilddrüsenhormonen. Z.Anal.Chem., 252, 267 (1969).

36. HORN, K.: Zur klinischen Bedeutung der Bestimmung der Serumproteinbindung von Schilddrüsenhormonen.
Inauguraldissertation, München 1967.
37. HUTCHISON, J.H., E.M.MCGIRR: Sporadic non-endemic goitrous cretinism. Hereditary transmission.
Lancet I, 1035 (1956).
38. JONES, J.E., J.S.SCHULZ: Determination of the thyroxine iodine content of serum contaminated by organic iodines. A method based on gel-filtration.
J.clin. Endocr. 27, 877 (1967).
39. JONES, J.E., J.S.SCHULZ: Identification of thyroidal iodaminoacids by gel-filtration and automated 127-I-determination.
J.clin. Endocr. 26, 975 (1966).
40. KLEIN, E.: Strumen durch angeborene Störungen der Jodfehlverwertung.
In: 13. Symp. Dt. Ges. Endokr., Hsg. E.KLEIN, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1967 S. 159.
41. KLEIN, E.: Inborn errors of iodine metabolism.
Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 100, 23 (1965).
42. KLEVIT, H.D., W.R.EBERLEIN, A.M.BONGIOVANNI: The iodoproteins in the iodotyrosyl coupling defect.
J.clin. Endocr. 25, 585 (1965).
43. KÖDDING, R., H.L.KRÜSKEMPER: Bestimmung von nicht radioaktiv markierten Schilddrüsenhormonen und Jodtyrosinen neben jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln im Serum.
Klin. Wschr. 46, 143 (1968).

44. KÖNIG, M.P.: Was versteht man unter Kretinismus ?
In: Fortschritte der Schilddrüsenforschung.
Internationales Symposium,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1962.
45. KOUTRAS, D.A., W.D.ALEXANDER, W.W.BUCHANAN,
J.CROOKS and E.J.WAYNE: Stable iodine
metabolism in non-toxic goitre.
Lancet II, 784, 1960.
46. KUSAKABE, T., T.MIYAKE: Defective deiodination of
I-131-labeled L-diiiodotyrosine in patients
with simple goiter.
J.clin. Endocr. 23, 132 (1932).
47. LANDGRAF, R.: Schilddrüsenfunktionsdiagnostik unter
besonderer Berücksichtigung der Bestimmung
der Bindung von L-Trijodthyronin an Serum-
proteine mittels Dextrangelfiltration.
Inauguraldissertation, München 1967.
48. LANGER, P.: History of goitre.
In: Endemic Goitre WHO Genf 1960.
49. LISSITZKY, S., J.BISMUTH, J.L.CODACCIONI and
G.CARTOUZOU: Congenital goiter with iod-
albumin replacing thyroglobulin and de-
fect of deiodination of iodotyrosines.
Serum origin of the thyroid iodoalbumin.
J.clin. Endocr. 28, 1797 (1968).
50. LIZARRALDE, G., B.JONES, U.S.SEAL and J.E.JONES:
Goitrous cretinism with chromosomal
aberration and defect in thyroglobulin
synthesis.
J.clin. Endocr. 26, 1227 (1966).

51. LONDON, W.D., D.A.KOUTRAS, A.PRESSMAN and R.L.VOUGHT:
Epidemiologic and metabolic studies of a
goiter endemic in eastern Kentucky.
J.clin. Endocrin. 25, 1091 (1965).
52. MARSCHNER, I.: Zur Qualitätskontrolle und methodi-
schen Rationalisierung in der klinischen
Chemie.
Inauguraldissertation, München 1970.
53. McGIRR, G.M.: Sporadic goiter due to dyshormonoge-
nesis.
In: Clinical Endocrinology I, Grune a.
Stratton, New York, London, 1960.
54. McGIRR, G.M., J.H.HUTCHISON, W.E.CLEMENT: Sporadic
non-endemic goitrous cretinism.
Lancet II, 906 (1956).
55. McGIRR, E.M., W.E.CLEMENT, A.R.CURRIE, J.S.KENNEDY:
Impaired deshalogenase activity as a cause
of goitre with malignant changes.
Scot. med. J. 4, 232 (1959).
56. MURRAY, P., J.A.THOMPSON and E.M.McGIRR: Absent and
defective iodotyrosine deiodination in a
family some of whose members are goitrous
cretins.
Lancet I, 183 (1965).
57. NIEPOMNISZCZE, H., L.J.DEGROOT and G.H.HAGEN: Abnor-
mal thyroid peroxidase causing iodide or-
ganification defect.
J.clin. Endocr. 34, 607 (1972).

58. NIEPOMNISZCZE, H., H. HAIBACH, M. BIGAZZI, R. HATI, B. RAPOPORT, C. JIMENEZ, L. DEGROOT and T. F. FRAWLEY: Peroxidase deficiency in familial goiter with iodide organification defect.
New Engl. J. Med. 285, 1394 (1971).
59. OBERDISSE, K., E. KLEIN: Die Krankheiten der Schilddrüse.
Thieme Verlag, Stuttgart, 1967.
60. ODDIE, T. H., D. A. FISCHER, W. M. McCONAHEY and C. S. THOMPSON: Iodine intake in the United States: A reassessment.
J. clin. Endocr. 30, 659 (1970).
61. PAPADOPULOS, S., S. MAC FALANE, R. McG. HARDEN, D. K. MASON and W. D. ALEXANDER: Iodine excretion in urine, saliva, gastric juice and sweat in dehalogenase deficiency.
J. Endocr. 36, 341, 341 (1966).
62. PARKER, R. H., W. H. BEIERWALTES: Inheritance of defective organification of iodine in familial goitrous cretinism.
J. clin. Endocrin. 21, 21 (1961).
63. PATTAY, von G.: Zur Chromatographie von Schilddrüsenhormonen.
Inaugural-Dissertation, München 1971.
64. PFLÜGER, H.: Die geographische Verbreitung des Kropfes in Europa.
Dt. Arch. klin. Med. 180, 212 (1937).

65. PICKARDT, C.R., K.HORN und P.C.SCRIBA: Moderne Aspekte der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik. Serum- T_3 -Spiegel und TRH-Stimulation mit radioimmunologischer TSH-Bestimmung. Der Internist 13, 133 (1972).
66. PICKARDT, C.R., K.HORN und P.C.SCRIBA: Langzeitbehandlung mit Schilddrüsenhormonen nach Strumaresektion. Z.f. Allgemeinmed., 48, 258 (1972).
67. PITTMAN, C.S. and J.A.PITTMAN: A study of the thyroglobulin, thyroïdal protease and iodoproteins in two congenital goitrous cretins. Amer.J.Med. 40, 49 (1966).
68. RETETOFF, S., L.T.DEWIND and J.L.DEGROOT: Familial syndrom combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high PBI: Possible target organ refractoriness to thyroid hormone. J.clin. Endocr. 27, 279 (1967).
69. REILLY, W.A., K.G.SCOTT, G.L.SEARLE, J.N.CASTLE: Iodide measurements in various functional states of the thyroid. Metabolism 7, 699 (1958).
70. REINWEIN, D. und K.HACKENBERG: Euthyreote Struma mit Jodisationsdefekt und vorwiegender Bildung von Trijodthyronin als neuer Form von Jodfehlverwertung. Schweiz. Med. Wschr. 100, 1067 (1970).
71. REINWEIN, D., F.KLEIN: Eine besondere Form von Jodfehlverwertung bei sporadischem Kretinismus. Schweiz. Med. Wschr. 93, 1213 (1963).

72. RICCABONA, G., U. BERGER, J. GLATZL, D. BERGER, D. MEYER
und G. MAURACHER: 3 Fälle von Jodoxidations-
defekten mit Hypothyreose und Struma im
Strumaendemiegebiet.
Wien. klin. Wschr. 78, 545 (1967).
73. RIGGS, D. S.: Quantitative aspects of iodine metabolism
in man.
Pharmacol. Rev. 208, 377 (1954).
74. ROLLESTON, H. D.: The endocrine organs in health and
disease.
Oxford Univ. Press, London (1936).
75. RUHL, Th.: Inauguraldissertation, München 1973,
in Vorbereitung.
76. SCHREIBER, B. E., H. M. ORTNER und H. SPITZY: Ein neues
Isolierverfahren für die Schilddrüsenhor-
mone und ihre Vorstufen aus dem Blutserum.
Clin. Chim. Acta 30, 129 (1970).
77. SCRIBA, P. C.: Die diagnostische Wertigkeit des
Trijodthyronintests.
Dtsch. med. Wschr. 94, 1455 (1969).
78. SCRIBA, P. C., H. G. HEINZE, R. LANDGRAF, K. W. FREY und
K. SCHWARZ: Klinische Bedeutung der Be-
stimmung der Bindung von Trijodthyronin
an Serumproteine mittels Dextrangelfil-
tration.
Klin. Wschr. 44, 131 (1966).
79. SCRIBA, P. C. und K. HORN: Pathogenese und internisti-
sche Therapie der euthyreoten Struma
(Übersicht).
Med. Klin. 64, 1737 (1969).

80. SCRIBA, P.C., R.LANDGRAF, H.G.HEINZE und K.SCHWARZ:
Bestimmung der Bindung von Trijodthyronin
an Serumproteine mittels Dextrangelfil-
tration.
Klin. Wschr. 44, 69 (1966).
81. SCHWARZ K.u.P.C.SCRIBA: Endokrinologie für die
Praxis.
J.F. Lehmanns-Verlag, München, 1971
(Teil Ia).
82. SHANE, S.R., U.S.SEAL and J.E.JONES: X-chromosome
linked inheritance of elevated thyroxine-
binding globulin in association with goiter.
J.clin. Endocr. 32, 587 (1971).
83. SHIMAOKA, K.: Recurrent goiter with production of un-
usual iodocompound.
J.clin. Endocr. 34, 638 (1972).
84. SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie
Thieme Verlag, Stuttgart, 848 (1970).
85. ROSENBERG, I.N.: Purification of Iodotyrosine
Deiodinase from Bovine Thyroid.
Metabolism 19, 10, 785 (1970).
86. SOTO, R.J., B.IMAS, A.M.BRUNENGO and D.GOLDBERG:
Endemic goiter in Misiones Argentina:
Pathophysiology related to immunological
phenomena.
J.clin. Endocrin. 27, 1581 (1967).
87. STANBURY, J.E.: The metabolic errors in certain types
of familial goiter.
Rec. Progr. Horm. Res. 19, 547 (1963).

88. STANBURY, J.B., J.W.A. MEIJER, A.A.H. KASSENAR: The metabolism of iodotyrosines.
J.clin. Endocr. 16, 848 (1956).
89. STUMPF, W., G.H. GRAUL: In-vitro-Bestimmung der Schilddrüsenfunktion mit dem Serum- ^{125}I -Test.
Med. Klin. 58, 192 (1963).
90. TATA, J.R.: The Physiological Significance of Thyroxine Dehalogenase.
Acta endocr. 37, 125 (1961).
91. VOUGHT, R.L., W.T. LONDON: Estimation of iodine excretion in nonhospitalized subjects.
J.clin. Endocr. 25, 157 (1965).
92. VOUGHT, R.L., W.T. LONDON and G.E.T. STEBBING: Endemic goiter in northern Virginia.
J.clin. Endocrin. 27, 1381 (1967).
93. WAHNER, H.W., W.E. MAYBERRY, E. GAITAN and J.E. GAITAN: Endemic goiter in the Canca Valley.
III. Role of serum TSH in goitrogenesis.
J.clin. Endocr. 32, 491 (1971).
94. WAYNE, E.J., D.A. KOUTRAS and W.D. ALEXANDER: Clinical aspects of iodine metabolism.
Blackwell Scientific Publications Oxford, 1964.
95. WERNER, S.C., S.H. INGBAR: Historical Resumé.
In: The Thyroid, third edition, Harper and Row, Publishers, New York, Evanston, San Francisco, London, S. 5-7 (1971).

96. WOLFF, J., R.H. THOMPSON and J. ROBBINS: Congenital goiter cretinism due to the absence of iodide-concentrating ability. J.clin. Endocr. 24, 699 (1964).
97. ZACH, O.: Zur Dextrangelchromatographie von Schilddrüsenhormonen. Inauguraldissertation 1971.

Lebenslauf

Am 3. Juli 1948 wurde ich als erstes von fünf Kindern des Studenten der Altphilologie und der Geschichte Johann Priller und seiner Frau Sophie, geb. Jobst, in Regensburg geboren.

Von 1954 bis 1958 besuchte ich in Regensburg die Volksschule, von 1958 bis 1967 das humanistische Albertus-Magnus-Gymnasium.

Nach dem Abitur und der Zurückstellung vom Wehrdienst begann ich im Wintersemester 1967/68 mein Medizinstudium in Erlangen. Nach dem Vorphysikum wurde ich im Herbst 1968 in die Studienstiftung des Cusanuswerkes aufgenommen.

Im Februar 1970 bestand ich das Physikum in Erlangen und wechselte anschließend an die Ludwig-Maximilians-Universität in München.

Vom September 1970 an arbeitete ich bei Prof. Dr.P.C.Scriba an meiner Dissertation.

Seit Juni 1972 bin ich mit der Volksschullehrerin Christine Pieringer verheiratet.

Mein Staatsexamen in Humanmedizin lege^t ich im Frühjahr 1973 ab.

